

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1970

THESE

N^o

6

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Claude LEJEUNE

né le 4 décembre 1941 à PARIS XII

Interne des Hôpitaux de PARIS

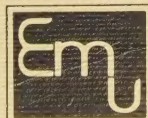
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE 27 CAS D'HYPOPITUITARISME
IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT.**

**TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE
ET LES ANABOLISANTS DE SYNTHÈSE.**

Président : M. ROSSIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Claude LEJEUNE

né le 4 décembre 1941 à PARIS XII

Interne des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE 27 CAS D'HYPOPITUITARISME

IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT.

TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE

ET LES ANABOLISANTS DE SYNTHÈSE.

Président : M. ROSSIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTÉ DE MÉDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITÉ PARIS V

THÈSE

ANNÉE 1970

DOCTORAT EN MÉDECINE

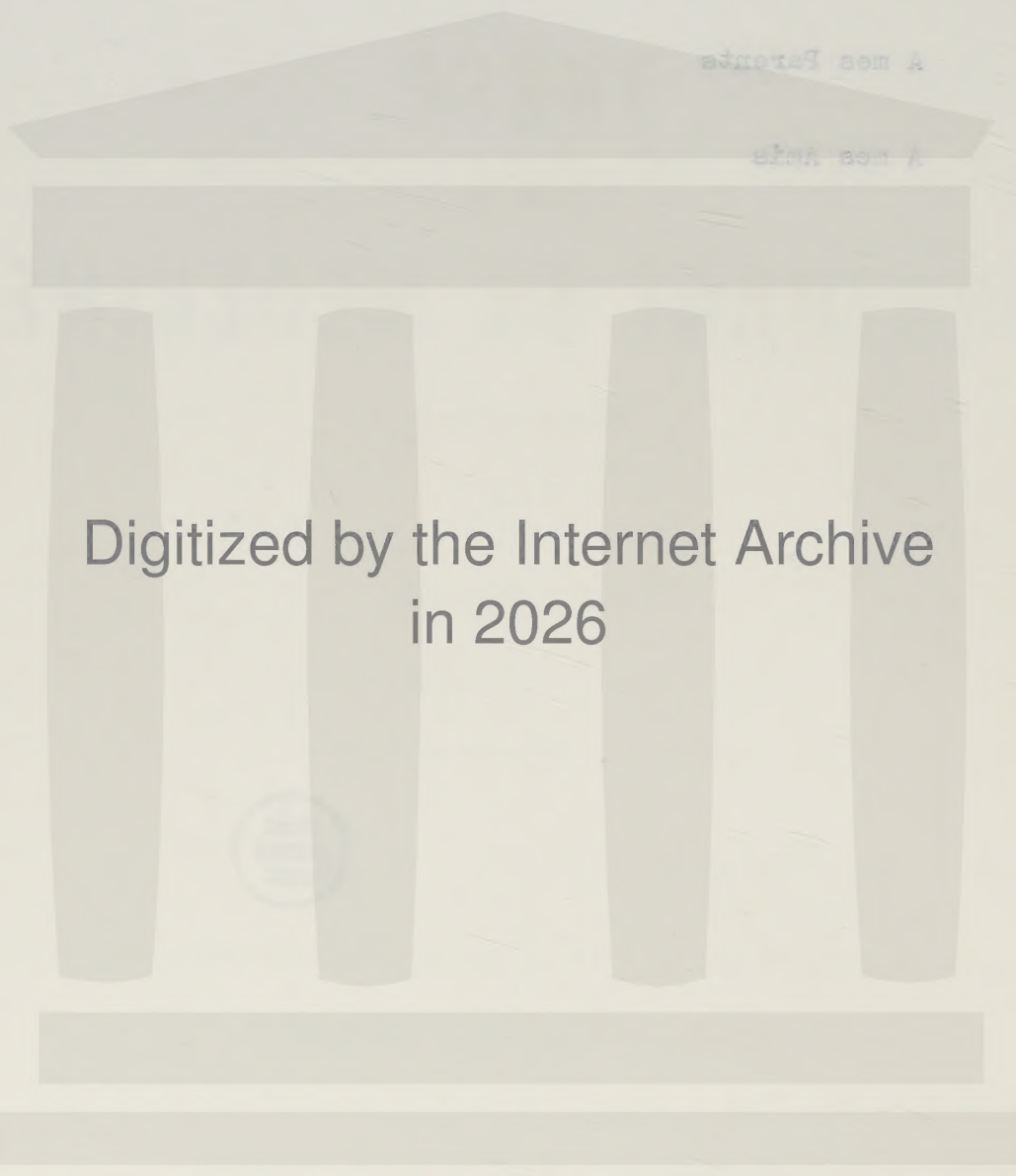


A ma Femme

A mes Enfants

A mes Parents

A mes Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551504_0016

A Monsieur le Professeur Agrégé A. ROSSIER

Qui a bien voulu nous confier le sujet de
cette thèse et en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur J. C. JOB

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous guider dans la
réalisation de ce travail.

A mes Maîtres d'Externat des Hôpitaux de PARIS :

- Monsieur le Professeur J. HUGUIER
- Monsieur le Docteur P. ROUX
- Monsieur le Docteur L. ROUQUES
- Monsieur le Docteur R. LESOBRE
- Monsieur le Docteur FOUQUET
- Monsieur le Professeur J. BESANCON
- Monsieur le Professeur J. BERNARD

A mes Maîtres d'Internat des Hôpitaux de PARIS :

- Monsieur le Docteur J.L. DEMASSIEUX
- Monsieur le Professeur J. WEILL,
Professeur au Collège de Médecine
- Monsieur le Professeur R. MANDE
- Monsieur le Docteur B. CAILLE
- Monsieur le Professeur J. MARIE
- Monsieur le Professeur A. MINKOWSKI
- Monsieur le Docteur P. GRENET

P L A N

I - INTRODUCTION

II - DEFINITION DE L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE IDIOPATHIQUE

III - METHODES D'ETUDE

Exposé du plan de dépouillement des observations et des explorations utilisées.

IV - OBSERVATIONS

- 1 - 14 déficits en STH, ACTH et TSH
- 2 - 4 déficits en STH et TSH
- 3 - 1 déficit en STH et ACTH
- 4 - 7 déficits purs en STH
- 5 - 1 déficit pur en ACTH

V - ANALYSE DES OBSERVATIONS ET DISCUSSION

- 1 - Discussion des éléments cliniques
 - sexe,
 - circonstances néo-natales,
 - antécédents,
 - examen clinique et courbes de croissance,
 - commentaires.
- 2 - Discussion des éléments biologiques
 - fonction somatotrope,
 - fonction corticotrope,
 - fonction thyroïdienne,
 - fonction gonadotrope,
 - post-hypophyse,
 - groupement des déficits

3 - Traitement par l'hormone de croissance humaine et les anabolisants de synthèse.

- HGH
- Nilevar (noréthandrolone)
- Comparaison de l'efficacité de l'HGH et du nilevar utilisés successivement chez un même sujet.

VI - RESULTAT THERAPEUTIQUE GLOBAL

déficit statural au dernier examen.

VII - CONCLUSION

INTRODUCTION

Le but du présent travail est l'analyse de 27 dossiers d'insuffisance hypophysaire idiopathique de l'enfant sur le plan clinique, biologique et thérapeutique, selon un plan d'étude pré établi.

Les dossiers sont ceux des Services du Professeur LELONG puis du Professeur ROSSIER et du Professeur CAULORBE à l'Hôpital SAINT VINCENT DE PAUL.

DEFINITION DE L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE IDIOPATHIQUE

Ont été considérés comme atteints d'une insuffisance hypophysaire idiopathique tous les enfants :

- présentant des signes biologiques d'insuffisance d'une ou plusieurs stimulines antéhypophysaires.

- Chez lesquels il n'a été retrouvé aucune des étiologies organiques acquises connues des insuffisances hypophysaires :

- Séquelles de méningites purulentes ou tuberculeuses ou d'un traumatisme crânien,
- Maladie de système,
- et surtout causes tumorales diencéphalo-hypophysaires, en particulier crânio pharyngiome.

Tous les malades présentés ont eu (souvent à plusieurs reprises) :

- Etude radiologique du crâne avec tomographies de la selle turcique, (177 - 178) et au moindre doute encéphalographie gazeuse fractionnée avec tomographies (dans 11 cas sur 27);
- examen ophtalmologique avec étude du fond d'oeil et du champ visuel.

Dans tous les cas, ces examens ont été normaux.

METHODES D'ETUDE

Les 27 dossiers étudiés dans ce travail ont été dépouillés selon un plan pré-établi et identique pour tous. Toutefois, les méthodes d'exploration et de dosages hormonaux ne sont pas totalement identiques, chez tous les malades, ces observations ayant été recueillies pendant une période de plus de dix ans.

Le plan d'étude suivi ainsi que les différentes techniques d'exploration biologiques vont être exposés en premier lieu.

Chaque observation sera présentée selon le plan suivant :

1er CHAPITRE : Nom, date de naissance.

Circonstances néo-natales :

- terme
- poids de naissance (P.N.)
- taille de naissance (T.N.)
- Présentation.
- Accouchement
- Réanimation néo-natale éventuelle
- Incidents particuliers de la période néo-natale.

2e CHAPITRE : Antécédents :

- personnels
- et familiaux (en particulier retards de croissance).

3e CHAPITRE : Premier indice d'hypopituitarisme :

- tailles antérieures connues
- premier examen médical orienté.

4e CHAPITRE : Déficit en hormone sonatotrope.

1) Etude clinique : à l'âge du premier examen complet dans le Service.

a) Déficit statural exprimé en % par rapport à la moyenne normale pour l'âge chronologique et le sexe en utilisant les abaques de R. SCHOLLER (115).

b) Etude des rapports

- $\frac{\text{âge statural}}{\text{âge chronologique}} \left(\frac{AS}{AC} \right)$
- $\frac{\text{âge osseux}}{\text{âge statural}} \left(\frac{AO}{AS} \right)$
- $\frac{\text{longueur du segment inférieur}}{\text{longueur du segment supérieur}} \left(\frac{SI}{SS} \text{ ou } \frac{I}{S} \right)$

L'âge chronologique est calculé sur les abaques de R. SCHOLLER

L'âge osseux est évalué selon l'atlas de GREULICH et PYLE (70)

Le segment inférieur est la distance du bord supérieur du pubis à la plante des pieds. Le segment supérieur est la différence entre la taille totale et le segment inférieur.

c) La morphologie hypopituitaire est appréciée de façon subjective en cotation 0, +, ++ ou +++ en se référant aux signes morphologiques considérés comme évocateurs de l'hypopituitarisme et plus particulièrement à la description donnée par J.C. JOB et P.C. SIZONENKO. (90)

Ont été considérés comme évocateurs les signes suivants :

- nanisme harmonieux,
visage infantile,
faible développement du nez et du menton,
petitesse des mains et des pieds ;
- macroskélie relative ;
- développement excessif de la graisse sous-cutanée du tronc contrastant avec une musculature peu développée ;
- peau mince et douce avec quelques fines rides sur le front ou autour de la bouche donnant au visage un aspect très particulier à la fois vieillot et enfantin.

2°) Dosages d'hormone de croissance

- Les dosages d'hormones de croissance dans le sérum ont été effectués par une technique radio-immunologique à l'iode 125, dérivée de la technique de HUNTER et GREENWOOD (81) et décrite antérieurement dans plusieurs publications (210 et 211).

- La majorité des dosages ont été faits selon une technique à double anticorps et sont alors notés "D.A." dans les tableaux. Les normes obtenues avec ce dosage sont indiquées ici pour la valeur maximale obtenue au cours des épreuves à l'insuline et à l'arginine.

Lorsque le taux maximum de STH au cours de deux épreuves de stimulation n'atteint pas 10 ng/ml le déficit hypophysaire est certain ; avec un taux maximum entre 10 et 14 ng/ml, un déficit partiel, en hormone de croissance peut être discuté. Des taux supérieurs à 14 ng/ml au cours de l'une ou l'autre épreuve semblent exclure un déficit en STH.

Des normes établies selon des critères statistiques pour chacune des épreuves (insuline et arginine) seront ultérieurement publiées (94).

- Certains dosages, plus anciens, ont été faits par chromato-électrophorèse sur papier selon une technique dérivée de celle de YALOW et BERSON (notés "E" sur les tableaux). Avec cette technique les normes du laboratoire sont les suivantes :

- taux pathologiques = inférieurs à 3 ng/ml
- taux douteux = 3 à 6 ng/ml
- taux normaux = supérieurs à 6 ng/ml (212)

- A été considérée comme normale, toute épreuve au cours de laquelle l'hormone de croissance atteint un taux normal à un des dosages, quelque soit l'horaire de ce pic au cours de l'épreuve.

- Les dosages d'hormone de croissance ont été effectués au cours d'épreuves à l'insuline (dans tous les cas), à l'arginine (dans 20 cas sur 27) et dans 5 cas par une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

- Protocole des épreuves :

- Epreuve à l'insuline (87 - 88 - 212)

L'épreuve consiste en l'injection intraveineuse de 0,1 unité/kg

d'insuline, le matin, après un jeûne de 15 heures environ.

Les dosages de glycémie ont été effectués aux temps 0, 15', 30', 60', 90' et dans certains cas 40' avant l'injection d'insuline.

Ils ont été faits sur sang capillaire par ultra micro-méthode à l'auto-analyseur Technicon (corps réducteurs totaux).

Les dosages de l'hormone somatotrope ont été faits sur sang veineux, coagulé puis centrifugé et réfrigéré immédiatement à - 18°.

Les prélèvements ont été faits :

- le plus souvent aux temps 0 et 60'
- dans certains cas (les plus récents) aux temps - 40', 0, 30', 60' et 90'.

• Epreuve à l'arginine (212)

L'épreuve comporte la perfusion intra-veineuse en 30 minutes de 20 g/m2 de chlorhydrate d'arginine en solution à 10 %.

Le dosage de la glycémie a été fait aux temps 0', 30', 60' et 90' (et dans certains cas plus récents - 40' et 120').

Le dosage de l'hormone somatotrope a été fait aux mêmes temps de l'épreuve.

• Epreuve d'hyperglycémie provoquée :

L'épreuve comporte l'administration par voie orale de 1,75 g/kg de glucose avec un minimum de 10 g et un maximum de 50 g.

Les prélèvements pour dosage de la glycémie ont été faits aux temps 0, 30', 60', 90', 2 H, 3 H, 4 H, 5 H.

Les prélèvements pour dosage de l'hormone somatotrope ont été faits au temps 0, 1 H, 2 H, 3 H, 4 H et 5 H.

Test de rétention azotée (test de PRADER)

Une épreuve thérapeutique courte inspirée de celle qu'a proposée PRADER (159-160-162) a été effectuée chez 6 sujets (n° 4, 11, 17, 22, 23 et 26).

Le test a consisté en l'étude, sous un régime fixe en protéines, du taux de l'azote total urinaire par 24 H au cours :

- 1) d'une période de contrôle de 5 jours ;
- 2) puis d'une seconde période de 5 jours au cours de laquelle ces sujets ont reçu une injection par jour de 2,5 mg d'hormone de croissance humaine.

Le résultat a été jugé sur :

• soit l'augmentation de la rétention azotée sous HGH en mg/kg/24 H ; normes selon PRADER (159) :

sujets normaux : 35 à 66 mg/kg/24 H,

hypopituitarismes : 71 à 125 mg/kg/24 H ;

• soit le pourcentage de l'augmentation de rétention azotée journalière sous HGH par rapport à l'élimination azotée de la période témoin, normes selon PRADER (162) :

sujets normaux : 11 à 19 %

sujets hypopituitarismes : 35 à 52 %.

Ve CHAPITRE

Déficit en Hormone Corticotrope (ACTH). Il a été apprécié par :

- 1) L'épreuve à la méthopyrone (SU 4885) exécutée et interprétée selon les critères publiés par M. LELONG, P. CANLORBE, P. BORNICHE, J.C. JACOB et R. SCHOLLER (116 - 117).

Méthopyrone per os : 1,50 g de 0 à 2 ans

3 g au dessus de 2 ans

en 6 prises par 24 heures.

Les urines sont recueillies pendant les 24 H qui précèdent, et de la 24e à la 48e heure qui suivent la prise de méthopyrone. Sur chaque échantillon sont dosés outre la créatinine, les 17 hydroxycorticoïdes (170 H) et les 17 cétostéroïdes (85 - 204)

Ne seront mentionnés ici que les 170 H urinaires avant et après prise de méthopyrone. Les normes utilisées sont celles de M. LELONG et coll. (116) :

	Différence <u>moyenne</u> des 170 H avant et après méthopyrine	Extrêmes
0 à 2 ans	+ 3,33 mg/24 H	+ 1,4 à + 7
2 à 8 ans	+ 5,75	+ 2 à + 12
8 à 14 ans ½ (sans signes de puberté)	+ 6,83	+ 4 à + 13
11 à 18 ans (avec signes de puberté)	+ 7,47	+ 4 à + 11

Dans certains cas ces résultats seront comparés à celui d'un test à l'ACTH.

2) Etude de l'élimination de l'eau par l'épreuve de diurèse provoquée par ingestion d'eau (20 ml/kg) le matin à jeun ou épreuve de VOLHARDT.

On a considéré qu'il existait une opsiurie quand la quantité d'urines éliminée en 4 H était inférieure à 65 % de la quantité d'eau administrée. La correction de l'opsiurie par prise d'hydro-cortisone a été vérifiée dans trois cas.

3) Dans 7 cas on a, en outre, dosé le cortisol plasmatique aux temps 0 et 60' de l'épreuve à l'insuline (9-106). On assiste normalement à une ascension franche (vers 200 %).

En l'absence de normes précises, on n'a considéré comme pathologique que l'absence complète d'élévation.

4) Les taux de base des stéroïdes urinaires et plasmatiques ont été appréciés en fonction des normes publiées par J.C. JACOB in DEBRE LELONG - Pédiatrie corticosusrénales p. 1631 (35).

Le déficit en ACTH a été noté :

- ++ quand tous les tests pratiqués sont pathologiques.
- + quand un seul test a été fait et est pathologique.
- + quand les résultats des différents tests sont dissociés.
- 0 quand tous les tests pratiqués sont normaux
- ? quand aucun test n'a été pratiqué

Vie CHAPITRE - Déficit en hormone thyroïdienne (T.S.H.)

La fonction thyroïdienne a été étudiée par :

- 1) Dosage du cholestérol sanguin (28 - 173 - 174). La limite supérieure de la normale est 2,5 g/l.
- 2) Reflexogramme achilléen selon les modalités décrites par P. CANLORE et A. CHEFNEUX (21)

Les normes ayant varié selon les années en fonction de l'appareillage, les résultats seront donnés en millisecondes avec l'interprétation (normal ou pathologique).

- 3) Dosage de l'iodémie selon les cas ont été dosés :

- l'iode protidique ou PBI (6)
- l'iodémie totale et l'iodémie hormonale par dosage chimique(14)
- l'iodémie totale et l'iodémie hormonale par radio-activation à l'aide de l'iode 127 (134) (173-174).

Les résultats sont exprimés en gamma/100 ml.

L'iodémie a été considérée comme anormalement basse quand :

- l'iodémie totale ou l'iodémie protidique est inférieure à 4 γ /100 ml
- l'iodémie hormonale est inférieure à 3,5 γ /100 ml.

- 4) Etude de la fixation d'iode radioactif.

La majorité des sujets ont été explorés à l'aide de l'iode 131, avec mesure de la fixation à la 6e et à la 24e heure et étude cartographique.

Ont été considérés comme certainement pathologiques les fixations :

- inférieures à 10 % à la 6e heure (H 6)
- inférieures à 15 % à la 24e heure (H 24)

Trois malades plus anciens ont été explorés à l'aide de l'iode 132 avec mesure de la fixation à la 4e et à la 7e heure.

5) Tests à la thyroostimuline extrinsèque ou test à la TSH ou test de Quérido (163).

Le test a consisté en l'injection de 100 unités par jour de TSH pendant 3 jours.

L'effet a été étudié sur la mesure avant et après et selon les malades :

- du réflexogramme
- des composés iodé sanguins
- de la fixation d'iode radioactif.

Ont été considérés comme certainement positifs les tests où, alors que les chiffres de base étaient anormalement bas;

- l'iodémie augmente de 4 gamma/100 ml au minimum
- la fixation augmente d'au moins 10 %
- le réflexogramme subit un raccourcissement significatif de 20 ms.

6) Systématiquement des radiographies de squelette ont été pratiquées à la recherche de dysgénésies épiphysaires évocatrices d'hypothyroïdie.

Le déficit thyréotrope a été coté de 0, à ++ selon les mêmes modalités que pour le déficit en ACTH; en tenant compte des chiffres d'iodémie, de fixation du test à la TSH et d'éventuelles dysgénésies (les résultats du cholestérol et du réflexogramme s'étant avérés très infidèles).

7e CHAPITRE - Déficit gonadotrope.

- Il a été considéré comme inappréciable quand l'âge osseux est inférieur à 13 ans chez le garçon et 11 ans chez la fille.

- Il a été considéré comme très probable quand au delà de ces âges il n'apparaît aucun signe clinique de puberté et que les gonadotrophines urinaires (FSH) restent inférieures à 3 u.s.

De plus un test au clomiphène a été pratiqué chez deux filles.

Enfin chez 2 des 3 filles de cette série on a pratiqué une coelioscopie avec biopsie ovarienne.

La fonction gonadotrope a été considérée comme normale quand on a constaté des signes cliniques de puberté normale quelqu'en soit l'âge d'apparition.

8e CHAPITRE - Evolution de la taille

1) Vitesse de croissance spontanée, en dehors de tout traitement ; elle sera exprimée en cm par an. La notion d'un ralentissement de la vitesse de croissance avec déficit croissant en % a été systématiquement recherchée.

2) Traitement - Ne seront pris en considération que les traitements par l'hormone de croissance humaine (H.G.H.) et les anabolisants de synthèse (noréthandrolone ou nilevar).

Dans tous les cas où existait un déficit thyroïdote, un traitement par l'extrait thyroïdien a été mis en oeuvre seul où associé aux précédents.

Dans aucun cas il n'a été donné de traitement substitutif cortico-surrénalien continu en raison du ralentissement de la vitesse de croissance que peut entraîner un tel traitement (15-71-109-110-123-148-215).

Dans tous les cas où existait une insuffisance corticotrope, il a été donné au sujet une carte d'insuffisance surrénale précisant les doses de corticoïdes per os ou injectables à administrer en cas de stress.

L'hormone de croissance utilisée a été préparée à partir d'hypophyses collectées lors d'autopsies, par la technique de RABEN, et son activité spécifique mesurée par la méthode du tibia (test d'EVANS) ; l'activité spécifique des lots utilisés était de 1,3 - 1,4 - 2,5 et 1,2 U.I./mg.

Pour chaque traitement (par l'HGH ou par le nilevar) seront précisés :

- la posologie

- l'accroissement pendant la durée du traitement de :

l'âge chronologique (AC)

l'âge statural (AS)

l'âge osseux (AO).

- l'accroissement de taille en cm pendant la durée du traitement, la conversion de cette valeur en vitesse de croissance annuelle (cm/an) et le déficit statural en % (Abaques de R. SCHOLLER) avant et après traitement.

- les valeurs avant et après traitement des rapports $\frac{AS}{AC}$ et $\frac{AO}{AS}$

- enfin, pour essayer d'analyser l'efficacité du traitement, seront calculés dans chaque cas les rapports :

$$\frac{\text{accroissement d'âge statural}}{\text{accroissement d'âge chronologique}} \quad \left(\frac{\Delta AS}{\Delta AC} \right)$$

et $\frac{\text{accroissement d'âge osseux}}{\text{accroissement d'âge statural}} \quad \left(\frac{\Delta AO}{\Delta AS} \right)$

Enfin : dernier examen

- taille (déficit en %)

- âge chronologique (AC)

- âge statural (AS)

- âge osseux (AO)

Dans tous les cas ont été pratiqués (à plusieurs reprises le plus souvent), des explorations à la recherche d'une éventuelle étiologie tumorale : fond d'oeil, champ visuel, radiographies et tomographies de la selle turcique. Les explorations ayant été systématiques, et leur caractère normal faisant partie intégrante de la définition de l'insuffisance hypophysaire idiopathique, ils ne seront pas mentionnés dans les observations.

Par contre il sera précisé s'il a été pratiqué ou non une encéphalographie gazeuse.

OBSERVATIONS

Les observations seront présentées suivant le plan précédemment exposé, séparées en cinq groupes selon l'association des déficits en stimulines :

- 1) Déficits "globaux" : déficit en STH, ACTH et TSH, plus ou moins déficit gonadotrope (14 cas).
- 2) Déficits en STH et TSH (4 cas)
- 3) Déficits en STH + ACTH (1 cas)
- 4) Déficits purs en STH (7 cas)
- 5) Déficit pur en ACTH (1 cas)

D E F I C I T S

STH + TSH + ACTH

+ gonadotrope

Observation n° 1 - Véronique de B. - née le 9.7.50 - A terme - PN = ? ;
 TN = ? - Siège - Premier cri après plusieurs minutes de réanimation.
 Ictère néo-natal prolongé jusqu'au 2e mois, inexpliqué.

Antécédents : familiaux = 0

personnels = trachéotomie pour laryngite à 4 ans.

Premier indice d'hypopituitarisme : 5 ans 8/12 petite taille (-13 %)

Taille normale à 11 mois.

Pas de mesure ensuite

Premier examen médical : 7 A 7/12, (-15 %)

Déficit en S.T.H. : oui

- à 12 A 5/12 : T = - 22 %

$$\frac{AS}{AC} = 0,54 \quad \frac{AO}{AS} = 0,90 \quad \frac{SI}{SS} = 0,93$$

Morphologie hypopituitaire ++

- 17 A 8/12 épreuve à l'insuline

temps	glycémie	STH
-----	-----	---
0'	0,65	4,2
15'	0,21	(double anticorps)
30'	0,35	
60'	0,35	2,3
90'	0,50	

Pas d'épreuve à l'arginine

Déficit en ACTH : +

- Métopirone négative à 4 reprises

11 A 8/12	:	170 H	0,3 → 0,9
11 A 11/12	:	170 H	0,7 → 1,4
12 A 5/12	:	170 H	0,5 → 1,2
12 A 11/12	:	170 H	0,8 → 2

Déficit en TSH : +

- cholestérol : 2,55 g/l
- Iodémie totale : 3' à 9 A 10/12
4' à 12 A 5/12
- Fixation noramle à 12 A 6/12
I 131 : H6 = 18 % H 24 = 37 % Cartographie normale
- Test à la TSH à 7 A 7/12 : H 4 5 % → 24 %
H 7 23 % → 23 %

Déficit gonadotrope

- 19 A 6/12 : Po Ao (AO supérieur à 13 ans)
S3 (sous oestrogènes)
Ovaires normaux immatures à la biopsie
Test au clomiphène négatif.

Post hypophyse jamais de polyuro-polydypsieEvolution de la taille

- Vitesse de croissance spontanée : ralentie déficit croissant en % - 2,5 cm par an.

- Traitement par HGH : Durée 3 ans
Dose totale = 747,5 mg
début à 12 A 5/12.

Effet :

AC + 3 A

AS + 3 A

AO + 4 A

Taille : + 15,5 cm soit 5,1 cm/an - de - 22 % à - 17,5 %

Gains staturaux exprimés en cm par semestre de traitement par l'hormone de croissance :

- posologie exacte :

- Traitement continu pendant 4 mois 2,5 mg, 3 fois par semaine

- Puis pendant 8 mois : 2,5 mg, 3 fois par semaine, 6 semaines

sur 8.

- Puis pendant 2 ans, 5 mg 3 fois par semaine, un mois sur 3.

1er semestre : + 3,5 cm

2e . : + 2 cm

3e . : + 3,1 cm

4e . : + 2,5 cm

5e . : + 2 cm

6e . : + 2 cm

$$\frac{AS}{AC} : 0,54 \text{ à } 0,62$$

$$\frac{AO}{AS} : 0,90 \text{ à } 1,03$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,33$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1$$

- Traitement par anabolisants (début à 16 A 2/12)

noréthandrolone : 1,5 cp/j. 2 mois / 3

effet : AC + 2 A 9/12

AS + 2 A 4/12

AO + 3 A 5/12

Taille : + 14 cm soit 5 cm/ans -17,5 % à -10 %

Gains en cm par semestre de traitement par norethandrolone

1er semestre : + 3,5 cm

2e . : + 3,5 cm

3e . : + 2 cm

4e . : + 3 cm

$$\frac{AS}{AC} : 0,62 \text{ à } 0,66$$

$$\frac{AO}{AS} : 1,03 \text{ à } 1,12$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,46$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 0,85$$

Dernier examen :

T = - 8 % 148 cm

AC = 19 6/12

AS = 12 5/12

AO = ? (supérieur à 13 ans)

Pas d'encéphalographie gazeuse.

Observation n° 2 - Bernadette L.. Née le 22.11.53 - PN 2750 g - TN = ?
 Terme non précisé - Siège - réanimation néo-natale (durée ?).

Antécédents : - familiaux = 0

personnels = rachitisme peu grave

Premier indice d'hypopituitarisme : 4 ans - taille = - 12 %

Pas de chiffres antérieurs.

Premier examen médical : 9 A, - 14 %

Déficit en STH : oui

- à 14 A 6/12 : T = - 18 %

Morphologie hypopituitaire = +++

$\frac{AS}{AC}$	0,60	$\frac{AO}{AS}$	0,97	$\frac{I}{S}$	1,07
-----------------	------	-----------------	------	---------------	------

- à 14 A 6/12 :

Epreuve à l'insuline

<u>temps</u>	<u>glycémie</u>	<u>STH</u>	
0'	0,74	3,2	
15'	0,30		double anticorps
30'	0,30		
60'	0,28	3,6	
90'	0,37		

Epreuve à l'arginine :

<u>temps</u>	<u>glycémie</u>	<u>STH</u>	
0'	0,78	2,4	
30'	0,97	2,6	technique double anticorps
60'	0,56	3,2	
90'	0,69	4,7	

Déficit en ACTH : ++

- Test à l'ACTH + à 9 ans : 17OH 0,5 → 9

- Test à la métopirone négatif :

14 A 2/12 : 17OH = 1 → 2

15 A 5/12 : 17OH = 1,1 → 1,9

- Cpsiurie franche à 14 A 2/12 : bu 600 ml

éliminé 81 ml en 4 H soit 13,5 %

opsiurie corrigée par l'hydrocortisone qui démasque une polyurie modérée (500 ml/j. $\rightarrow$ 1800 ml/j) avec concentration maxima à 1013.

Déficit en TSH : $\pm$

- Cholestérol = 2,65 g/l à 9 A

- Iodémie = totale 3,6 $\%$ hormonale 2,6 $\%$ à 14 A 2/12

- Reflexogramme achilléen normal

- Fixation I 131 : 9 A H6 16 % H 24 26 %

Déficit genadotrope : non appréciable (AO 10 A 6/12)

Evolution de la taille

- vitesse de croissance spontannée = ralentie

Déficit croissant en %

4 cm/an à 6, 9 et 12 ans

2,6 cm/an à 14 ans.

- traitement par anabolisants : noréthandrolone 1,5 cp/j 2mois/3 (début à 14 A 1/12)

AC + 16/12

AS + 19/12

AO + 24/12

Taille + 8 cm soit 6 cm par an - 18% : à - 15%

1er Semestre + 3 cm

2e " + 3,5 cm

4 derniers mois + 1,5 cm

$$\frac{AS}{AC} = 0,60 \text{ à } 0,67$$

$$\frac{AO}{AS} = 0,97 \text{ à } 1,02$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,27$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,19$$

Dernier examen : - T = -15 % - 135,5 cm

AC = 15 A 5/12

AS = 10 4/12

AO = 10 6/12

Pas d'encéphalographie gazeuse.

- Opération de transfert : de 200 à 100

différence de 100 à 200

Différence de 100 à 200

- Opération de transfert : de 200 à 100
- Opération de transfert : de 200 à 100
- Opération de transfert : de 200 à 100
- Opération de transfert : de 200 à 100

Différence de 100 à 200

Différence de 100 à 200

- Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

$$100 - 200 = -100$$

$$100 - 200 = -100$$

$$100 - 200 = -100$$

$$100 - 200 = -100$$

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Opération de transfert : de 200 à 100

Observation n° 3 - Patrick B. - né le 29.9.48 - PN = 3250 - TN = ?
 Siège difficile - Cyanose néo-natale - Réanimé - Hémorragie méningée
 vérifiée à la P.L.

Antécédents - familiaux = 0
 personnels = 0

Premier indice d'hypopituitarisme et premier examen médical :
 14 ans, retard pubertaire.

Déficit en STH : oui

- 17 A 5/12 : Taille = - 6 % donc pas de retard statural

$$\frac{AS}{AC} = 0,87 \quad - \quad \frac{AO}{AS} = 0,88 \quad - \quad \frac{I}{S} = 1,29$$

Morphologie hypopituitaire = +

Aspect acromégaloïde : grands pieds et mains, grandes oreilles.

- Epreuve à l'insuline : 18 A

<u>Temps</u>	<u>glycémie</u>	<u>STH</u>	
0'	0,80	5,6	
15'	0,57		
30'	0,21		en électrophorèse
60'	0,30	5	
90'	0,41		

- Epreuve à l'arginine : 18 A

<u>Temps</u>	<u>glycémie</u>	<u>STH</u>	
0'	0,73	1,5	
30'	0,82		double anticorps
60'	0,84	1,6	
90'	0,86	1,7	

Déficit en ACTH : ++

18 A - Opsiurie nette : bu 1170 ml - éliminé en 4 H : 310 ml - soit 26 %

Opsiurie corrigée par dectancyl.

- Epreuve à l'ACTH positive : 170 H = 1,5 → 6

- Epreuve à la métopirone négative : 170 H = 1,5 → 2

Déficit en TSH : ++

- Iodémie = 3 γ à 18 A
- Cholestérol = 2 g/l à 14 A
- Réflexogramme = à 18 A 320 ms (limite supérieure de la normale)
- Fixation I 131 = 18 A H6 8 % H 24 17 %
- Epreuve à la TSH : 18 A

Réflexogramme : 320 ms → 280 ms

Iodémie = 3 γ 7 γ

Fixation : H 6 : 8 % → 13 %

H 24 : 17 % → 22 %

Déficit gonadotrope

17 A 5/12 : PO AO

AO : 13 6/12 FSH urinaires < 3us

Test de freination par dectancyl puis stimulation par

HGH = négatif

18 ans 1/2 : début de puberté

Evolution de la taille

Pas de retard statural franc . 3,7 cm./an à 18 ans

Pas de traitement par HGH ni anabolisants (mais traitement par extraits thyroïdiens).

Dernier examen

T = 169,5 cm - 7 %

AC = 22 3/12

AS = 18 3/12

Puberté +

Encéphalographie gazeuse normale à 17 A 9/12.

Observation n° 4 : Jean C. - né le 11.11.48 - PN = "faible" - TN = ?
circonstances obstétricales et périnatales inconnues.

Antécédents : - Familiaux = 0

Personnels = primo infection à 8 A

Premier indice d'hypopituitarisme : 13 A 10/12 - T = - 6 %

A 8 ans 5/12 : T = - 1 % (première taille connue)

Premier examen médical : 16 A 5/12

T = - 11 %

Déficit en STH :

- 16 A 5/12 : T = - 11 %

$$\frac{AS}{AC} = 0,76 \quad \frac{AO}{AS} = 1 \quad \frac{I}{S} = 1,1$$

Morphologie hypopituitaire : ++

Epreuves à l'insuline

temps	glycémie	STH	
-----	-----	-----	
0'	0,88	2,6	
15'	0,32		double anticorps
30'	0,40	2,5	
60'	0,32		
90'	0,42		

21 A sous extrait thyroïdien

temps	glycémie	STH	
-----	-----	-----	
- 40'	0,65	1,6	
0'	0,85	1,1	
30'	0,45	1	double anticorps
60'	0,50	1,3	
90'	0,70	1,8	

- Pas d'épreuve à l'arginine

- Test de PRADER (16 A 8/12):

- 1) Augmentation de la rétention d'azote sous H.G.H. = 9 mg/kg/24 H
- 2) Pourcentage d'augmentation de la rétention journalière sous H.G.H. par rapport à l'élimination azotée de la période témoin = 3,5 %

Déficit en ACTH : +

- Opsiurie nette : 16 ans 6/12 - bu 740 ml éliminé en 4 h : 146 ml soit 20 %
- épreuve à l'ACTH positive : 170 H 1 → 6 à 16 ans 1/2
- épreuve à la métopirone négative : 170 H 1 → 2 à 16 ans 1/2
- Mais cortisol plasmatique à l'épreuve à l'insuline 7,8γ → 17,3γ

Déficit en TSH: ++

17 A - cholestérol 2,70

- Iodémie totale 3γ
- Fixation I 131 = H6 5 % H 24 12 %
- Réflexogramme 305 ms = normal
- Test à la TSH positif :
 Iodémie : 3γ → 10γ
 Fixation : H 6 = 5 % → 17 %
 H 24 = 12 % → 33 %
 gammagraphie normale
 Réflexogramme : 305 ms → 270 ms
- Test à la T 3 positif : 300 ms → 260 ms

Déficit gonadotrope :

Début de puberté à 18 A d'AC (AO = 13 6/12)

FSH urinaires < 3 us à 20 ans 11/12

Post hypophyse : oui

- Défaut de concentration à tous les volhardt (densité maxima = 1013)
- Poussée de polyurie à 17 A déclenchée par une prise de cortisone
- 20 A : diabète insipide franc (diurèse 5 l/24 h) nécessitant le recours au tanate de pitressine avec succès.

Aucun signe tumoral avec 5 ans de recul :

- examen oculaire normal
- Encéphalographie gazeuse normale à deux reprises à 16 ans 1/2 et à 20 A.

Evolution de la taille :

Cassure de la courbe de croissance à 12 ans.

Vitesse de croissance spontanée : ralentie

4,3 cm/an à 13 A 10/12

1,9 cm/an à 16 A 5/12

Traitement par HGH : 60 mg au total (début à 16 A 5/12) 5 mgx 3/sem.,
1 mois / 3.

AC + 14/12 ; AS + 11/12 ; AO + 17/12

Taille + 4 cm soit 3,4 cm / an

1er semestre : + 1,5 cm

2e . : + 2 cm

2 derniers mois : 0,5 cm

- 11 % $\longrightarrow$ - 10 %

$\frac{AS}{AC} = 0,76 \longrightarrow 0,76$
AC

$\frac{AO}{AS} = 1 \longrightarrow 1,01$
AS

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,55$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 0,78$$

Traitement par noréthandrolone : 2 cp/j / 14 mois (début à 17 A 7/12)

AC + 14/12 ; AS + 10/12 ; AO + 6/12

Taille : 3,8 cm par an

$\frac{AS}{AC} = 0,76$ 0,77 ; $\frac{AO}{AS} = 1,01$ 0,98

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 0,60$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 0,71$$

Dernier examen :

T = - 6 % - 161,5 cm

AC = 21 2/12

AS = 15 6/12

AO = 15

Observation n° 5 - Michel Ch. Né le 27.3.49 - PN = 3,5 kg - TN = ?
 A terme - Siège difficile, grande extraction ; cyanose néo-natale, réanimation de 15 mn.

Antécédents = 0

Premier indice d'hypopituitarisme :

3 ans : petite taille, mais pas de mensuration

Premier examen médical :

9 ans : petite taille (-20 %)

diagnostic : hypothyroïdie

Déficit en STH : oui

15 A : - Taille - 17 %

- AS : 0,64 ; AO : 1,05 ; SI : 1,07
 AC AS SS

- Morphologie hypopituitaire ++

Epreuve à l'insuline : sous extrait thyroïdien
 à 18 ans 1/2 :

<u>temps</u> -----	<u>glycémie</u> -----	<u>STH</u> ---
0'	0,90	≤ 1,3
15'	0,60	en électrophorèse
30'	0,60	
60'	0,55	
90'	0,75	≤ 1,3

Pas d'épreuve à l'arginine

Déficit en ACTH : ++

- 15 ans : opsiurie + bu 900 ml éliminé en 4 h 227 ml soit 25 %

- épreuve à l'ACTH : normale à 10 ans - 170 H : 1 à 11,1 mg/24 H

- épreuve à la métopirone négative 2 fois

14 A : 170 H = 1,5 à 1,9

15 A : 170 H = 0,9 à 2

taux de base de 170 H bas.

Déficit en TSH : ++

- Iodémie = ? pas de dosage avant le traitement

- Fixation = gammagraphie normale

I 132 10 A 5/12 = H2 8 % - H4 12 % - H7 13 %

I 131 15 A = H6 5 % - H 24 18 %

- Réflexogramme normal à 15 ans (sans traitement) - 300 ms

- Cholestérol : 1,70 g/l à 10 ans

- Test à la TSH positif

10 A 5/12 - H2 = 8 → 30 %

H4 = 12 → 40 %

H7 = 13 → 44 %

15 A H6 = 5 % → 31 %

H 24 = 18 % → 56 %

Déficit gonadotrope :

Début clinique de puberté à 17 A 4/12 d'AC (AO = 13 6/12)

F S H urinaires < 3 us à 18 A 9/12

Evolution de la taille

- Vitesse de croissance spontanée . ralentie 2 à 3 cm/an

Traitement par HGH = 615 mg en tout (début à 15 A)

AC = + 2 A 6/12 ; AS + 2 A 6/12 ; AO + 3 A

Taille : 4,8 cm/an

= 17 % → = 14 %

Gains en cm par semestre sous HGH :

1er semestre : + 3 cm

2e . : + 2,5 cm

3e . : + 2 cm

4e . : + 2 cm

5e . : + 2 cm

Recherche d'anticorps anti HGH négative 1 an 1/2 après le début du traitement.

$\frac{AS}{AC} = 0,64$ 0,68 ; $\frac{AO}{AS} = 1,05$ 1,13

$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,20$

$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,00$

- Traitement par noréthandrolone : 2 cp/j (début à 17 A 7/12)

AC + 18/12 ; AS + 18/12 ; AO + 12/12

Taille : 5,2 cm/an

- 14 % $\longrightarrow$ - 11 %

Gains en cm par semestre sous noréthandrolone :

1er semestre : + 3 cm

2e . : + 3 cm

3e . : + 1,5 cm

$$\frac{AS}{AC} = 0,68 \longrightarrow 0,65$$

$$\frac{AO}{AS} = 1,13 \longrightarrow 1,08$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,00$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 0,66$$

Dernier examen :

T : - 11 % - 155 cm

AC : 20 A 8/12

AS : 14 A 3/12

AO : 16 A

Pas d'encéphalographie gazeuse.

Observation n° 6 : Yannick D. - né le 13.3.47 - à terme -

PN = 3200 ; TN = ? -

Siège réanimé 30 mn

Hémorragie méningée à la PL

Antécédents personnels et familiaux = 0

Premier indice d'hypopituitarisme et premier examen médical :

8 ans

Retard statural (non chiffré)

Déficit en STH : oui

18 ans : - Taille = - 26 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,59 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,23 ; $\frac{SI}{SS}$ 1,14

- Morphologie hypopituitaire : +++

Epreuve à l'insuline :

temps	glycémie	STH
-----	-----	---
0'	0,80	8,8
15'	0,25	double anticorps
30'	0,40	
60'	0,60	
90'	0,72	8,5

Pas d'épreuve à l'arginine.

Déficit en ACTH : +

- pas d'opsiurie : 17 A 5/12 bu 500 ml, éliminé en 4 H : 550 ml soit
110 %

- test à l'ACTH positif

18 A 6/12 : 170 H = 1 → 8 mg/24 H

- test à la métopirine négatif à deux reprises :

15 ans 6/12 : 170 H = 0,5 → 1,5 mg/24 H

15 ans 8/12 : 170 H = 0,5 → 1 mg/24 H

- taux de base de 170 H bas.

Déficit en T.S.H. : +

-Iodémie = 3% à 18 ans 6/12

-Cholestérol = 2 g/l à 15 ans 6/12

- réflexogramme normal à 15 ans 6/12 : 285 ms
- fixation à 10 ms 10/12 : H4 12 % (I 132)
H7 0 %
- après TSH : H4 36 %
H7 44 %

Déficit gonadotrope : oui

A 17 ans 6/12 d'AC (AO = 13 ans) : aucun signe pubertaire

FSH urinaires inférieures à 3 us

20 ans 8/12 : apparition d'une pilosité pubienne sous stérandryl.

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée : déficit stable 2 à 3 cm/an.
- Traitement par H.G.H. : dose totale 557,5 mg (début à 16 A 6/12)

Posologie précise :

- 1) 2,5 mg, 3 fois par semaine pendant 6 semaines puis arrêt 15 jours et ainsi de suite pendant 8 mois.
- 2) puis 5 mg, 3 fois par semaine, 1 mois sur 3 pendant 19 mois.

AC + 2 A 3/12 ; AS + 2 A ; AO + 6/12

T : 4,5 cm par an ; - 21 % $\longrightarrow$ - 18 %

1ère année + 4 cm)

2ème . + 5 cm) donc efficacité stable

3 derniers mois + 1 cm)

Recherche d'anticorps anti HGH négative après 18 mois de traitement.

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 0,89$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 0,25$$

- traitement par anabolisants : Noréthaudrolone 2 cp/j. 2 mois/3

AC + 3 A 2/12 ; AS + 2 A 3/12 ; AO + 3 A 8/12

Taille : 3,4 cm /an ; - 18 % à - 16 %

1ère année : + 7 cm soit 3,5 cm/semestre

Puis en 8 mois + 2,5 cm soit 1,8 cm/semestre

Puis en 18 mois + 1 cm soit 0,33 cm/semestre

$\frac{AS}{AC}$ 0,57 à 0,58 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,18 à 1,25

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,63$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 0,71$$

Dernier examen :

- Taille = - 16 % (150,5 cm) - Puberté = 0

AC = 22 A 8/12

AS = 13 A 3/12

AO = 16 A 8/12

Pas d'encéphalographie gazeuse.

Observation n° 7 - Didier F. - Né le 20.1.60 - à terme

PN. 3380 g - TN : ?

Siège + circulaire du cordon

Cyanose néo-natale ; premier cri après 5 mn de réanimation.

Antécédents : personnels et familiaux = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : 4 ans 10/12 - retard statural : - 20 %
Pas de taille connue auparavant.

Premier examen médical : 5 ans 6/12 - retard statural : - 22 %

Déficit en S.T.H. : oui

5 ans 10/12 : - Taille - 26 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,43 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,80 ; $\frac{I}{S}$ 0,84

- Morphologie hypopituitaire : ++

8 ans 2/12 : Epreuve à l'insuline :

Temps	glycémie	STH
-----	-----	---
0'	0,55	3,6
15'	0,37	en double anticorps
30'	0,32	
60'	0,37	
90'	0,45	1,4

Pas d'épreuve à l'arginine

Déficit en A.C.T.H. : ++

- Opsiurie + : bu = 400 ml - éliminé en 4 H = 226 ml soit 56 %

- Test à l'ACTH positif : 170 H 0,7 $\longrightarrow$ 7 mg/24 H

- Test à la métopirone : réponse insuffisante (6 ans) -
170 H - 0,7 à 2,5 mg/24 H

Déficit en TSH : +

- cholestérol = 1,90 g/l

- Iodémie = totale 5,3% ; hormonale : 4,6%

- Réflexogramme normal : 285 ms

- Fixation I 131 : H6 = 9 % , H 24 = 14 %

cartographie normale

- Test à la TSH :

après 2 x 100 u : iodémie totale $\longrightarrow$ 12 γ

réflexogramme $\longrightarrow$ 245 ms

fixation : H2 10 % - H4 12 % (I 132)

après 4 x 100 u : iodémie totale $\longrightarrow$ 12 γ

réflexogramme $\longrightarrow$ 265 ms

fixation H2 24 % ; H 4 39 % (I 132)

- Test à la T₃ : réflexogramme 240 ms

- Dysgénésie des deux têtes fémorales

Déficit gonadotrope : inappréciable

AO au dernier examen = 6 ans (AC 9 A 11/12)

Evolution de la taille

- vitesse de croissance spontanée : ralentie - déficit statural croissant
en % - 4,3 cm/an à 6 ans 1/2

- traitement par H.G.H. : dose totale 180 mg (début à 6 ans 5/12)

2,5 mg x 3/sem. 2mois /3

AC + 10/12 ; AS + 10/12 ; AO + 12/12

Taille : 7 cm/an ; - 23 % à - 18 %

$\frac{AS}{AC}$ 0,46 à 0,52 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,73 à 0,87

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = \frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,20$$

- traitement par anabolisants : noréthandrolone 1 cp/j. 2mois/3
(début à 7 A 9/12)

AC + 26/12 ; AS + 23/12 ; AO + 2 A 9/12

Taille : 5,8 cm/an ; - 18 % à - 15 %

1er semestre + 5 cm

2e . + 4 cm

3e . + 2 cm

4e . + 1,5 cm

$$\frac{AS}{AC} \quad 0,52 \text{ à } 0,60 \quad ; \quad \frac{AO}{AS} \quad 0,87 \text{ à } 1,02$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,44$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 0,88$$

- Dernier examen :

Taille : - 16 % = 113,5 cm

AC : 9 A 11/12

AS : 5 A 10/12

AO : 6 A

- Encéphalographie gazeuse normale à 7 ans.

Observation n° 8 : Jean Louis L. - Né le 17.5.58 à terme

PN : 2320 g - TN = ?

Siège - travail long

Antécédents :

- familiaux : tailles limites dans les familles paternelle et maternelle (environ 160 cm) - Une tante maternelle mesure 148 cm à l'âge adulte.

- personnels : 0

Retard mental : QI = 83

Premier indice d'hypopituitarisme : Aurait été petit depuis l'âge de un an.

Première taille connue : 6 ans 6/12 = - 18 %

Premier examen médical : 9 ans 1/2 , - 24 %

Déficit en S.T.H. : oui

11 ans 4/12 - taille : - 21 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,48 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,82 ; $\frac{I}{S}$ 1,02

- morphologie hypopituitaire : ++

Epreuve à l'insuline : 11 A 4/12

temps	glycémie	STH	
-----	-----	---	
- 40'	0,94	3,7	
0'	0,77	4,5	
30'	0,26	6,5	double anticorps
60'	0,41	2,2	
90'	0,38	2,4	

Epreuve à l'arginine : 11 A 4/12

temps	glycémie	STH	
-----	-----	---	
- 40'	0,75	3,4	
0'	0,85	4,8	double anticorps
30'	0,95	4,8	
60'	0,69	6,1	
90'	0,75	5,5	

Insuffisance en A.C.T.H. : 11 A 4/12 +

- Pas d'opsiurie : bu 390 ml, éliminé en 4 H 601 ml soit 154 %
- Test à la métopirone négatif : 170 H 0,5 $\longrightarrow$ 2 mg/24 H
- Pas d'augmentation du cortisol plasmatique au cours de l'hypoglycémie insulinique : 0' = 6% ; 60' = 7,5% /100 ml

Insuffisance en TSH : +

- Dysgénésie épiphysaire de la tête fémorale droite.
- Iodémie : totale 3% ; hormonale : 2%
- Cholestérol = 1,20 g/l
- Réflexogramme normal : 230 ms
- Fixation I_{131} : H6 17 % ; H 24 43 %
cartographie normale au technetium
- Dosage de TSH :

Déficit gonadotrope : inappréciable

AO = 4 A 6/12 ; AC = 11 A 4/12

Evolution de la taille :

- vitesse de croissance spontannée : 2,3 cm/an à 9 ans 1/2.
- aucun traitement (mis à part l'extrait thyroïdien)

Dernier examen :

- Taille - 22 % - 112 cm
- AC : 11 ans 8/12
- AS : 5 ans 8/12
- AO : ?

mis au nilevar

- Encéphalographie gazeuse normale à 11 ans 4/12

Observation n° 9 : Pierre M. - né le 16.7.59 à terme

PN : 3350 g ; TN : 52 cm

Siège ; discrète cyanose néo-natale. Pas de réanimation.

Antécédents : familiaux = 0

personnels : hépatite virale

Premier indice d'hypopituitarisme :

Retard statural : 5 ans, - 9 %

Pas de mensuration entre la naissance et 5 ans.

Premier examen médical : retard statural 8 ans 9/12, - 13 %

Déficit en S.T.H. : oui

8 ans 9/12 : - Taille - 13 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,67 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,77 ; $\frac{I}{S}$ 1,05

- Morphologie hypopituitaire : ++

Epreuve à l'insuline : 8 A 9/12

temps	glycémie	STH
-----	-----	----
0'	0,79	2
15'	0,48	double anticorps
30'	0,31	
60'	0,38	
90'	0,55	1,7

Epreuve à l'arginine : 8 A 9/12

temps	glycémie	STH
-----	-----	----
0'	0,77	1,7
30'	0,85	1,8
60'	0,61	5,2
90'	0,65	3,5

Déficit en A.C.T.H. : à 8 A 9/12 : ++

- Opsiurie : bu 500 ml - éliminé en 4 H : 130 ml soit 26 %

- Test à l'ACTH normal : 170 H 0,7 à 10,5 mg/24 H
- Test à la métopirone négatif à deux reprises :
170 H : 0,5 à 2 mg/24 H
et 1 à 0,6 mg/24 H

Déficit en T₃S₃H₂ : 8 A 9/12 ++

- Cholestérol = 2,5 g/l
- Réflexogramme allongé : 280 ms (limite supérieure de la normale)
- Iodémie : totale = 3,8% ; hormonale = 3,2%
- Fixation I 131 : cartographie normale : H6 = 8 % ; H24 = 17 %
- Test à la TSH : réflexogramme $\longrightarrow$ 240 ms

Déficit gonadotrope : inappréciable : AO au dernier examen = 6 ans

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée ralentie - déficit croissant
en % - 2,5 à 4 cm/an

- Pas de traitement par HGH

- Traitement par anabolisants : noréthandrolone 1cp/J. 2 mois/3
(début à 8 A 9/12)

AC + 18/12 ; AS + 18/12 ; AO + 18/12

Taille : 5,7 cm/an ; - 13 % à - 10 %

Gains exprimés en cm par semestre :

1er semestre : + 3 cm

2e . : + 2 cm

3e . : + 3,5 cm

$\frac{AS}{AC}$ 0,67 à 0,71 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,77 à 0,82

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,00$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,00$$

Dernier examen : Taille = - 10 % - 121,5 cm

AC = 10 A 3/12

AS = 7 A 4/12

AO = 6 A

- Encéphalographie gazeuse normale à 9 ans 3/12

Observation n° 10 : Gildas M. - né le 14.XII.59 - à terme

PN : 3100 g ; TN : ? mais mesure 52 cm à 15 jours.

Siège difficile ; travail long (14 H) ; grande extraction ; réanimation (durée ?)

Antécédents : personnels et familiaux = 0

Retard mental : QI = 60

Premier indice d'hypopituitarisme et premier examen médical : 4 ans 1/2

retard statural : - 7 %

Déficit en S.T.H. : oui

8 A 11/12 : - Taille - 18 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,53 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,84 ; $\frac{I}{S}$?

- Morphologie hypopituitaire : ++

- Epreuve à l'insuline

temps	glycémie	STH	
-----	-----	----	
0'	0,36	1,9	
15'	0,20		double anticorps
30'	0,18	1,9	
60'	0,18	2	
75' malaise	0,18	1,7	

- Epreuve à l'arginine :

temps	glycémie	STH	
-----	-----	----	
0'	0,59	2,8	
30'	0,68	3,6	double anticorps
60'	0,55	4,4	
90'	0,30	4,2	

Déficit en ACTH : ++

- Opsiurie : bu 480 ml - éliminé en 4 H : 149 ml soit 31 %

Cette opsiurie est corrigée par la prise d'hydrocortisone :

bu 480 ml - éliminé en 4 H : 350 ml (soit 72 %)

densités extrêmes 1003 et 1030

- Réponse insuffisante au test à la métopirone :

5 A 7/12 : 170 H 0,20 → traces

8 A : 170 H 0,75 → 1,15 mg/24 H

Déficit en T.S.H. : +

- Cholestérol : 2 g/l à 8 A 1/12

- Réflexogramme normal : 245 ms à 8 A 11/12

- Iodémie basse : totale 3,8% ; humorale 1% à 8 A 11/12

- Fixation :

8 A 7/12 : H6 = 12 % ; H24 = 17 % donc limite

8 A 11/12 : H6 = 15 % ; H24 = 39 % donc normale

Epreuve à la TSH :

8 A 7/12 : iodémie totale → 14,4%

hormonale → 12,8%

fixation : H6 → 25 %

H24 → 39 %

Déficit gonadotrope : inappréciable : AO au dernier examen = 4 ans

Evolution de la taille

- Vitesse de croissance spontanée : ralentie 3 cm/an

déficit croissant en %.

- Pas de traitement par HGH

- Traitement par anabolisants : noréthandrolone (début à 8 ans 11/12)

AC + 11/12 ; AS + 11/12 ; AO + 0

Taille : 6 cm/an ; - 18 % à - 16 %

1er semestre : + 3,5 cm

5 mois suivants : + 2 cm

$\frac{AS}{AC}$ 0,53 à 0,58 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,84 à 0,71

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 0$$

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,00$$

Dernier examen : Taille - 16 % 112 cm

AC : 9 A 10/12

AS : 5 A 8/12

AO : 4 A

Encéphalographie gazeuse normale à 5 ans 6/12

Observation n° 11 - Patrice M. - Né le 20.5.58 à terme

PN 3700 g - TN : ?

Siège difficile, réanimation.

Ictère par incompatibilité ABO (pas d'exsanguino transfusion)

Antécédents : Familiaux : père = 150 cm

Grand-père paternel = 155 cm

Personnels = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : retard statural constaté à 2 ans mais non chiffré.

Premier examen médical : 6 ans 1/2 - taille = - 20 % (première taille connue)

Déficit en STH :

6 A 10/12 : - Taille = - 20 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,47 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,22 ; $\frac{I}{S}$ 0,88

- Morphologie hypopituitaire : ++

4 épreuves à l'insuline :

- 6 A 11/12 sans traitement :

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	1,10	$\leq 1,1$	
15'	0,42		
30'	0,39		en électrophorèse
60'	0,50	$\leq 1,13$	
90'	0,55		

- 9 A 1/12 sans traitement :

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	0,65	1,3	
15'	0,16		
30'	0,30		en électrophorèse
60'	0,53	1,3	
90'	0,60		

- 9 A 2/12 - après 25 mg/j/5j de testostérone

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,72	1,3	
15'	0,43		
30'	0,74		en électrophorèse
60'	0,76	1,3	
90'	0,82		

- 9 A 2/12 - après cynomel 2 cp/j/5j

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,74	1,3	
15'	0,26		
30'	0,78		en électrophorèse
60'	0,69	1,3	
90'	0,48		

Epreuve à l'arginine : 9 A 1/12 sans traitement

	glycémie -----	STH ----	
0'	?	1,7	
20'	1,07		en électrophorèse
60'	?	1,3	
90'	?	2	

Test de Prader (8 ans 3/12)

- Augmentation de la rétention azotée sous HGH = 12,8 mg/kg/24 H
- Pourcentage de l'augmentation de la rétention d'azote par 24 H sous HGH par rapport à l'élimination de la période témoin = 6 %

Déficit en ACTH :

- Pas d'opsiurie : 8 ans 2/12 : bu 400 ml , éliminé en 4 H : 500ml
soit 125 %
- Epreuve à l'ACTH positive : 170H 1,7 → 17 mg/24 H à 8 A 2/12
- Epreuve à la métopirone :

Réponse normale à 8 A 2/12 : 170 H 1,5 à 9 mg/24 H

Réponse insuffisante à 3 reprises :

6 A 10/12 : 170H 2 → 3
 9 A 2/12 : 170H 2 → 4
 10 A 7/12 : 170H 1 → 2,5

Déficit en TSH : +

- Dysgénésies épiphysaires : tête fémorale gauche, extrémité inférieure de l'humérus gauche, premier métatarsien gauche.

- Cholestérol 3,35 g/l à 8 A 2/12

- Réflexogramme à la limite supérieure de la normale à 6 A 10/12 :
 320 ms

normal à 10 A 7/12 sous extrait thyroïdien : 235 ms

- Fixation :

6 A 10/12 : H6 = 10 % ; H24 = 19 % donc limite cartographie normale

8 A 2/12 : H6 = 19 % ; H24 = 30 % donc normale

- Iodémie : totale 6 A 10/12 4γ
 8 A 2/12 3 à 4γ

- Epreuve à la TSH à 8 A 2/12

Iodémie totale : 3 à 4γ → 5 à 6γ

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO = 11 A au dernier examen)

Evolution de la taille : - vitesse de croissance spontanée - déficit stable en % - 3 à 4 cm/an

- Traitement par HGH : 2,5 mg x 3/sem, 2 mois/3 - dose totale 120 mg (début à 9 A 7/12)

AC + 12/12 ; AS + 12/12 ; AO + 17/12

Taille : 4,2 cm/an ; - 17 % à - 16 %

1er semestre : + 2 cm

2e " : + 2,2 cm

$\frac{AS}{AC}$ 0,56 à 0,59 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,40 à 1,39

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,00$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,41$$

- Traitement par anabolisants : noréthandrolone 1 cp/j 2 mois/3 (début à 10 A 7/12)

AC + 12/12 ; AS + 2 A 1/12 ; AO + 2 A 3/12

Taille : 9 cm/an ; - 16 % à - 12 %

$\frac{AS}{AC}$ 0,59 à 0,69 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,39 à 1,36

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 2,5$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,08$$

Dernier examen :

- Taille - 12 % 125 cm
- AC : 11 A 6/12
- AS : 8 A 1/12
- AO : 11 A

Pas d'encéphalographie gazeuse

Observation n° 12 : Serge N. - Né le 24.2.53 à terme

PN : 3 kg ; TN : 50 cm

Siège difficile, expulsion longue, manoeuvre de Moriceau -
Réanimation.

Antécédents: familiaux : 0

Personnels : convulsion fébrile à 2 ans

Premier indice d'hypopituitarisme : 8 ans : retard statural (chiffre non retrouvé)

Taille normale à 6 ans : 0 %

Premier examen médical : 14 ans 1/2 : taille - 13 %

Déficit en S.T.H. : oui

16 ans 10/12 : - Taille - 14 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,68 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,87 ; $\frac{I}{S}$ 1,22

- Morphologie hypopituitaire : +++

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie	STH	
	-----	---	
- 40'	0,74	1,8	
0'	0,80	1,4	
30'	0,34	1,6	double anticorps
60'	0,31	3,8	
90'	0,40	2,2	

- Epreuve à l'arginine :

	glycémie	STH	
	-----	---	
- 40'	0,85	1	
0'	0,85	0,9	
30'	1,30	2,2	double anticorps
60'	0,95	6	
90'	0,70	1,5	

- Hyperglycémie orale :

	<u>glycémie</u>	<u>STH</u>	
0'	0,75	1,6	
30'	1,28	-	
60'	1,22	1,8	
90'	1,15	-	double anticorps
2 H	0,91	1,8	
3 H	0,78	2,7	
4 H	0,91	3	
5 H	1,05	4	

Déficit en ACTH : ++

- Opsiurie (16 A 10/12) - bu : 600 ml

éliminé en 4 H : 200 ml soit 33 %

densités extrêmes : 1008 et 1028

- Epreuves à la métopirone : négatives

15 A : 17OH 3,1 à 3,7 mh/24 H

16 A 10/12 : 17OH 0,5 à 1,5 mg/24 H

Taux de base de 170 H urinaires insuffisants

- Cortisol plasmatique bas ne s'élevant pas à l'hypog. lycémie
lors de l'épreuve à l'insuline : 0' = 0,9%

60' = 0,8%

Déficit en TSH : +

- Cholestérol = 2,68 g/l à 14 A

- Réflexogramme = 290 ms à 16 A 10/12 (normal)

- Iodémie 16 A 10/12 : totale 3%

hormonale 2,4%

- Fixation :

15 A : H6 10 % ; H24 ?

16 A 10/12 : H6 14 % ; H24 24 % donc normale

- Test à la TSH : à 15 ans

- H6 → 57 % ; H24 → 72 %

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO = 10 ans)

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontannée : ralentie déficit croissant en %
 - 2,5 cm / an
- Pas encore de traitement : malade récemment exploré.
- Encéphalographie gazeuse normale à 16 ans 11/12.

Observation n° 13 : Hugues P. - Né le 19.4.58 au terme de 7 mois 1/3

PN : 1950 g ; TN : ?

Siège, cyanose néo natale, réanimé 10'.

Difficultés alimentaires et constipation la première année.

Antécédents : Personnels et familiaux : 0

Premier indice d'hypopituitarisme: retard statural 6 ans - 20 %

alors que l'on avait d'abord assisté à un rattrapage du retard statural lié à la prématurité : 2 ans - 7 %.

Premier examen médical : 6 ans, taille = - 20 %

Déficit en STH : oui (mais partiel ?)

11 A : - Taille - 23 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,43 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,14 ; $\frac{I}{S}$ 1,32

- Morphologie hypopituitaire : +++

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie -----	STH ----	
- 40'	?	1,3	
0'	0,61	2,2	
15'	0,58		double anticorps
30'	0,18	1,4	
60'	0,30	0,9	
90'	0,30	3,4	

- Epreuve à l'arginine

	glycémie -----	STH ----	
- 40'	0,60	2	
0'	0,65	1,8	
30'	1	3,1	double anticorps
60'	0,87	6,9	
90'	0,58	3	

Déficit en ACTH : +

- Pas d'opsiurie : (11 A 2/12) bu 580 ml,
éliminé en 4 H 437 ml soit 91 %
- Réponse insuffisante au test à la métopirone

170 H : 1 à 2,5 mg/24 H à 11 ans 2/12

- Mais montée nette du cortisol plasmatique lors de l'épreuve de l'insuline :

0' = 7,5 %
60' = 16,5 %

Déficit en TSH : +

- Iodémie : totale 3 % ; hormonale 1,6 %
- Réflexogramme normal : 240 ms
- Cartographie normale
- Epreuve à la TSH :

Iodémie totale 5,7 % ; hormonale 4,5 %

fixation : H6 → 35 %

H24 → 53 %

Déficit gonadique : inappréciable : AO au dernier examen = 6 ans

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontannée : ralentie 3,8 cm/an
- Pas de traitement par HGH
- Traitement par anabolisants : noréthandrolone Acp/j 2 mois/3

(début à 11 A 2/12)

AC + 6/12 ; AS + 6/12 ; AO + 6/12

Taille : 7 cm/an : - 23 % à - 21 %

$\frac{AS}{AC}$ 0,43 à 0,46 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,14 à 1,12

$$\frac{AS}{AC} = 1,00$$

$$\frac{AO}{AS} = 1,00$$

Dernier examen : - Taille - 21 % 110 cm

AC : 11 A 8/12

AS : 5 A 4/12

AO : 6 A

- Encéphalographie gazeuse normale à 11 ans

Observation n° 14 -- Bernard R. -- Né le 26.5.57 au terme de 7 mois 3/4

PN = 2100 g ; TN = ?

Siège décomplété -- Manoeuvres internes -- Expulsion longue et difficile
de la tête dernière -- Mort apparente -- Réanimation intense 6 mn

Antécédents : familiaux et personnels = 0

Premier indice d'hypopituitarisme :

Rattrapage du retard statural du à la prématurité : 4 mois -- 12 %,
1 an -- 6 % .

Puis déficit croissant : 2 et 3 ans -- 8 %
4 ans -- 11 %
6 ans -- 16 %

Premier examen médical : 7 ans -- 17 %

Déficit en STH : oui

12 A 2/12 -- Taille -- 24 %

-- $\frac{AS}{AC}$ 0,44 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,94 ; $\frac{I}{S}$ 0,96

-- Morphologie hypopituitaire +++

-- Epreuve à l'insuline :

	glycémie -----	STH ---	
- 40'	-	7,8	
0'	0,63	3,4	
30'	0,16	5,7	double anticorps
60'	0,42	2	
90'	0,48	5,2	

-- Epreuve à l'arginine :

	glycémie -----	STH ---	
- 40'	0,68	3,9	
0'	0,60	5,3	
30'	0,77	5,6	double anticorps
60'	0,43	8,4	
90'	0,60	6,9	

•• Hyperglycémie provoquée orale :

	glycémie -----	STH ---	
0'	0,71	4,3	
30'	1,04	-	
60'	0,83	4,9	
90'	0,79	-	
2 H	0,67	5,6	double anticorps
3 H	0,62	5,5	
4 H	0,79	3,7	
5 H	-	3,8	

Déficit en ACTH : +

- Pas de Volhardi ni test à la métopirone

- Test à l'ACTH : 170 H 1,1 à 4,95 mg/24 H

- Cortisol plasmatique avant ACTH : 5'
 après ACTH : 10'

- Par contre pas d'augmentation du cortisol plasmatique à
l'hypoglycémie lors du test à l'insuline : 0' = 3'
 60' = 4,8'

Déficit en T.S.H. : ++

- Cholestérol : 3 g/l

- Réflexogramme normal

- Iodémie : totale = 2,5' ; hormonale = 1,9'

- Fixation d'I₁₃₁ : non faite avant TSH

- Epreuve à la TSH : iodémie totale → 7,3'
 hormonale → 6,4'

fixation : H6 32 %

H24 44 %

Déficit gonadotrope : inappréciable : AO au dernier examen = 5 ans

Evolution de la taille : Vitesse de croissance spontanée : ralentie
déficit croissant en % - 1 à 4 cm/an.

- Pas de traitement par HGH ni par anabolisants

- Dernier examen : non revu après l'exploration

Pas d'encéphalographie gazeuse.

DEFICITS

STH + TSH

Observation n° 15 : Santiago H. - Né le 25.4.63 à terme

PN = 2900 g ; TN = ?

Grossesse et accouchement normaux - Pas d'anoxie

Antécédents : familiaux et personnels = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : 8 mois : hypotrophie staturo-pondérale (chiffres non retrouvés)

Premier examen médical : 5 ans 1/2
nanisme - 35 %

Déficit en STH : oui

5 ans 5/12 : - Taille - 35 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,14 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,50 ; $\frac{I}{S}$ 0,97

- Morphologie hypopituitaire + ; "nez camus" ; polydactylie du pied gauche

- Epreuve à l'insuline ;

	glycémie -----	STH ---	
0'	0,50	2,2	
30'	0,29		double anticorps
60'	0,25	2,1	
90'	0,33		

- Epreuve à l'arginine :

	glycémie -----	STH ---	
0'	0,58	2,7	
30'	?	2,2	double anticorps
60'	0,54	2,6	
90'	0,52		

Déficit en ACTH : 0

Epreuve à la métopirone normale : 17OH : 1 à 6 mg/24 H à 5 ans

Déficit en TSH : ++

- Dysgénésie épiphysaire fémorale supérieure droite

- Cholestérol : 2,56 g/l

- Réflexogramme normale : 220 ms
- Iodémie : 5 ans 5/12 total = 3,6% ; hormonal = 3,5%
6 ans 8/12 total = 1,8% ; hormonal = < 1%
- Fixation "extrêmement basse" à 6 ans 8/12
- Test à la TSH : 6 ans 8/12
fixation normale
iodémie totale = 8,1% ; hormonal = 8%

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO = 18 mois)

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée : 3 cm/an
- Pas de traitement
- Dernier examen : taille - 40 % 75,5 cm
AS = 1 an 2/12
AC = 6 ans 8/12
AO = 1 an 6/12

Pas d'encéphalographie gazeuse.

Observation n° 16 : Thierry P. - Né le 8.1.62 à terme

PN = 3340 g ; TN = 50 cm

Pas de renseignements sur la grossesse ni l'accouchement.

Antécédents : familiaux : deux tantes maternelles ont un goître
personnels : 0

Premier examen médical à 5 ans pour constipation et obésité (+ 39%)

Pas de retard statural (-2 %)

Déficit en STH : oui

5 ans : - Taille normale : - 2 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,9 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,50 ; $\frac{I}{S}$ 0,94

- Morphologie hypopituitaire : 0

- Epreuve à l'insuline : sans traitement

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	0,68	3,4	
15'	0,32		
30'	0,37	3,6	en électrophorèse
60'	0,46		
90'	0,70	3	

- Epreuve à l'arginine (sans traitement)

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	0,78	3,4	
30'	1,10	2,1	électrophorèse
60'	0,75	1,2	
90'	0,70	1,3	

5 ans 10/12 sous extrait thyroïdien depuis six semaines :

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	0,78	1,8	
15'	0,85		
30'	0,88		électrophorèse
60'	0,88	1,3	
90'	0,80	1,3	

- Epreuve à l'arginine :

	glycémie -----	STH -----	
0'	0,93	≤ 1,3	
30'	2,35	≤ 1,3	électrophorèse
60'	1	≤ 1,3	
90'	0,75	≤ 1,3	

Déficit en ACTH : 0

- Test à la métopirone normal 170H : 1,3 à 4 mg/24 H à 5 ans
- Pas d'opacurie : bu 480 ml - éliminé en 4 H : 538 ml soit 112 % densités 1000 à 1026.

Déficit en TSH : +

- Ictère néo natal jusqu'à la 6e semaine.
Constipation opiniâtre
Morphologie évocatrice d'hypothyroïdie
- Cholestérol = 1,62 g/l
- Réflexogramme normal : 300 ms
- Iodémie : totale 4,2% ; hormonale 3,6%
- Fixation d'I₁₃₁ : H6 = 4 %
H24 = 10 %
Cartographie normale
- Epreuve à la TSH : réflexogramme → 280 ms
fixation H6 = 14 %
H24 = 20 %
Iodémie totale = 8% ; hormonale 7,2%

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO = 7 ans 6/12 au dernier examen)

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance normale : 6 à 7 cm/an - pas de retard statural
- Pas de traitement
- Dernier examen : taille = 0 % 123,5 cm
AC = 7 ans 9/12
AS = 7 ans 9/12
AO = 7 ans 6/12

Encéphalographie gazeuse normale à 5 ans 2/12

Observation n° 17 : Yvon R. - Né le 29.XI.54 à terme

PN = 3350 g - TN = ?

Siège difficile - Forceps sur tête dernière - Réanimation néo natale.

Antécédents : familiaux = 0

personnels = "vomissements acétonémiques" vers 4 ans

Premier indice d'hypopituitarisme : croissance normale jusqu'à 4 ans puis ralentissement.

Premier examen médical : 9 ans 2/12 pour retard statural (-20 %)

Déficit en STH :

12 ans 2/12 : - Taille - 20 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,54 ; $\frac{AO}{AS}$ 1 ; $\frac{I}{S}$ 1,07

- Morphologie hypopituitaire : ++

- Epreuve à l'insuline : à 12 ans 2/12 sans traitement

	glycémie	STH	
	-----	----	
0'	0,74	3,7	
30'	0,45	1	électrophorèse
60'	0,43	1	
90'	0,57	1,3	

- Epreuve à l'insuline à 13 ans 4/12 sous tri iodo thyronine depuis un an

	glycémie	STH	
	-----	----	
0'	0,83	3,4	
15'	0,27		double anticorps
30'	0,41		
60'	0,47	1,4	
90'	0,65		

- Epreuve à l'arginine à la même date :

	glycémie -----	STH ---	
0'	0,84	4,9	
30'	0,74	3,7	
60'	0,74	7,4	double anticorps
90'	0,68	6,7	

Test de PRADER (13 ans 5/12)

- Augmentation de la rétention d'azote sous HGH = 42 mg/k/j.
- Pourcentage de l'augmentation de la rétention d'azote par 24 H sous HGH, par rapport à l'élimination azotée de la période témoin = 10,5 %.

Déficit en ACTH : 0

- Test à la métopirone normal : 170H : 1,6 à 5,6 mg/24 H à 13 ans.
- Pas d'opsiurie : bu 430 ml - éliminé en 4 H : 411 ml soit 95,5%.
densité 1000 à 1028

Test de Volhardt sous hydrocortisone : non modifié.

- Test au synacthène normal :
cortisol plasmatique : 20% à 32% /100 ml

Déficit en TSH : +

- Cholestérol : 1,75 g/l
- Réflexogramme normal : 305 ms
- Iodémie totale 4,8% ; hormonale = 4,1% /100 ml
Iode 127 plasmatique total = 3,95% /100 ml
Iode 127 plasmatique lié à la thyroxine : 2,7% /100 ml
- Fixation d'I₁₃₁ : H6 = 18 %
H24 = 32 %
cartographie normale
- Epreuve à la TSH :
Iodémie totale 8%
hormonale 6,7%
Iode 127 total 6,7%
lié à la thyroxine 6,7%

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO au dernier examen = 10 ans)

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontannée :ralentie, 3 à 4 cm/an
- Pas de traitement par HGH
- Traitement par anabolisants : noréthandrolone 2 cp/j, 2 mois/3

(début à 13 A 4/12)

AC + 9/12 ; AS + 9/12 ; AO + 10/12

Taille : + 4,7 cm/an ; -24 % à - 19 %

$\frac{AS}{AC}$: 0,54 à 0,57 ; $\frac{AO}{AS}$ 0,90 à 0,92

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,00$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,11$$

Dernier examen : Taille = - 18 % 130 cm

AC = 16 ans 3/12

AS = 9 ans

AO = 10 ans

Pas d'encéphalographie gazeuse.

Observation n° 18 - Jacques V. - Né le 11.12.57 à terme

PN 3350 g - TN = ?

Présentation non précisé - Accouchement dans de mauvaises conditions (en voiture). Cri non immédiat - Réanimé 5 mn.

Antécédents : Personnels et familiaux = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : petite taille constatée pour la première fois vers 5 ans (pas de mensuration).

Premier examen médical : 6 ans 4/12 - Taille = - 12 %

Déficit en S,T,H. : oui - (taux limite)

11 ans 10/12 : - Taille - 12 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,72 ; $\frac{AO}{AS}$ 1 ; $\frac{I}{S}$ 1,07

- Morphologie hypopituitaire : +++

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie	STH	
	-----	----	
- 40'	0,90	4	
0'	0,80	9,3	
30'	0,48	7,7	double anticorps
60'	0,62	5,5	
90'	0,76	7,6	

- Epreuve à l'arginine :

	glycémie	STH	
	-----	----	
- 40'	1,00	4,2	
0'	1,10	9,2	
30'	1,40	4,5	double anticorps
60'	1,30	7,4	
90'	1,20	4,2	

- Hyperglycémie provoquée orale :

	glycémie	STH	
	-----	----	
0'	0,90	5	
30'	1,45	-	
60'	1,70	4,5	
90'	1,60	-	double anticorps
2 H	1,60	3,9	
3 H	1,60	4,9	
4 H	1,50	10,6	
5 H	0,95	5,2	

Insuffisance en ACTH : 0

- 6 ans 4/12 : test à la métopirone et test à l'ACTH normaux ; pas d'opsiurie -

- 11 ans 10/12 :

• Pas d'opsiurie : bu 500 ml - éliminé en 4 H = 418 ml soit 83,6 %

• Test à la métopirone normal : 170H : 2,5 à 6,5 mg/24 H

• Réponse normal du cortisol plasmatique au cours de l'épreuve à

l'insuline : 0' = 11,7% /100 ml

60' = 23,2% /100 ml

Déficit en TSH : +

- Constipation depuis la naissance

- Cholestérol = 1,50 g/l à 11 ans 10/12

- Réflexogramme normal : 240 ms à 11 ans 10/12

- Iode 127 plasmatique total = 6,6% à 6 ans 4/12

lié à la thyroxine = 5,4%

- 6 ans 4/12 : fixation I₁₃₁ - H6 = 5,8 %

H24 = 14,5 %

cartographie normale

- Test à la TSH à 6 ans 4/12 :

• Iode 127 total → 9,1%

hormonal → 7,5%

• Fixation : H6 → 27 %

H24 → 35,5 %

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO = 8 ans)

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée = 4 cm/an - déficit statural stable en %.

- Pas de traitement par HGH.

- Traitement par anabolisants : noréthandrolone 1 cp/j, 2 mois sur 3. (début à 11 A 10/12)

AC + 5/12 ; AS + 9/12 ; AO ?

Taille : + 7,2 cm/an

$\frac{AS}{AC}$ 0,72 à 0,72 ; $\frac{AO}{AS}$ 1 à ?

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,82$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = ?$$

- Dernier examen :

Taille - 12 % 128,5 cm

AC = 12 ans 3/12

AS = 8 ans 9/12

AO = ?

Pas d'encéphalographie gazeuse.

DEFICIT

STH + ACTH

Observation n° 19 : Serge B. - Né le 22.XII.53 à terme

PN et TN inconnus

Peu de renseignements sur l'accouchement qui aurait été normal.

Antécédents : Familiaux et personnels = 0

Premier signe d'hypopituitarisme : retard statural 7 ans 1/2 : - 18 %

Pas de taille antérieure connue.

Premier examen médical :

13 ans 6/12 : Taille - 18 %

Déficit en STH : oui

13 A 6/12 : - Taille - 18 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,58 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,20 ; $\frac{I}{S}$ 1,10

- Morphologie hypopituitaire : +++

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie	STH
	-----	----
0'	0,76	1,8
15'	0,15	
30'	0,32	
60'	0,43	1,1
90'	0,57	

double anticorps

- Pas d'épreuve à l'arginine.

Déficit en ACTH : ++ à 13 A 6/12

- Opsiurie : bu 700 ml

éliminé en 4 H : 126 ml soit 18 %

- Réponse insuffisante au test à la métopirone :

170H : 0,8 à 1,4 mg/24 H

Déficit en TSH : 0 (mais exploration incomplète)

- réflexogramme normal (240 ms)

- Fixation I_{131} : H6 16 %

H24 32 %

Cartographie normale

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO au dernier examen = 11 A 3/12)

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée : 2 à 4 cm/an - déficit à peu près stable en %

- Pas de traitement par HGH

- Traitement par anabolisants : (début à 13 A 7/12) -

Noréthandrolone - 2 cp/j 2 mois/3 pendant 9 mois

puis 1 cp/j 2 mois/3 pendant 6 mois

AC + 1 A 3/12 ; AS + 1 A 7/12 ; AO + 1 A 9/12

Taille : 5,6 cm/an ; - 18 % à - 16 %

$\frac{AS}{AC}$ 0,58 à 0,63 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,20 à 1,21

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,26$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,11$$

- Dernier examen :

- Taille - 16 % 131,5 cm

- AC = 14 A 10/12

- AS = 9 A 4/12

- AO = 11 A 3/12

Pas d'encéphalographie gazeuse.

DEFICITS

STH PURS

Observation n° 20 - Josie C. - Née le 29.5.51 au terme de 7 mois.

PN = 1500 g - TN = ?

Accouchement prématuré sans incidents - Pas de réanimation.

Antécédents : Familiaux et personnels = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : 7 ans : petite taille (non chiffrée)

Première taille connue : 10 ans 1/12 (- 21 %)

Premier examen médical à 13 ans 1/12 pour retard statural (- 22 %)

Déficit en STH : oui

13 ans 3/12 - Taille : - 21 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,55 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,15 ; $\frac{I}{S}$ 1,06

- Aspect hypopituitaire = 0

18 ans 5/12 : épreuve à l'insuline

	glycémie -----	STH ---	
0'	0,65	3,6	
15'	0,49		
30'	0,22	3,2	double anticorps
60'	0,43	3,2	
90'	0,70		

17 ans : épreuve à l'arginine

	glycémie -----	STH ---	
0'	0,78	3	
30'	1	3,1	
60'	0,72	3,6	double anticorps
90'	0,78	4,1	

Insuffisance en ACTH : 0

- Pas d'opsiurie : 16 ans 11/12 - bu 700 ml

éliminé en 4 H 650 ml soit 93 %

- Epreuve à la métopirone positive :

14 A 9/12 - 170H : 1,6 à 7,5 mg/24 H

17 ans - 170H : 3 à 9,5 mg/24 H

Déficit en TSH : 0 (chiffres limite)

- Cholestérol = 2,90 g/l à 13 ans 1/12
- Réflexogramme normal : 240 ms à 16 ans 11/12
- Iodémie totale = 4% à 14 ans 11/12
- Fixation I₁₃₁ : 13 ans 3/12 H6 = 10 %
H24 = 17 %
cartographie normale
- Epreuve à la TSH : Fixation H6 = 42 %
H24 = 51 %
Iodémie totale = 8%

Déficit gonadotrope : non

début de puberté à 17 ans 4/12 (AO = 13 ans 6/12)
première règles à 18 ans
FSH urinaires positives à 3 us à 18 ans.

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée : 2 à 4 cm/an
- Traitement par HGH : 2,5 mg x 3/sem, 2 mois sur 3 - dose totale 80 mg. (début à 17 A 7/12)

AC + 5/12 ; AS + 2/12 ; AO + 0
Taille : 1,2 cm/an ; - 20 % à - 19 %

$$\frac{AS}{AC} \text{ 0,57 à 0,55 } ; \frac{AO}{AS} \text{ 1,40 à 1,48 }$$

$$\frac{\Delta_{AS}}{\Delta_{AC}} = 0,39 \qquad \frac{\Delta_{AO}}{\Delta_{AS}} = 0$$

- Traitement par anabolisants : noréthandrolone 1 cp $\frac{1}{2}$ /j 2 mois/3
(début à 18 A)

$$AC + 6/12 \quad ; \quad AS + 1/12 \quad ; \quad AO + 12/12$$

Taille : 1 cm/an ; - 19 % à - 17 %

$$\frac{AS}{AC} \text{ 0,55 à 0,55 ; } \frac{AO}{AS} \text{ 1,40 à 1,48}$$

$$\frac{\Delta_{AS}}{\Delta_{AC}} = 0,32 \qquad \frac{\Delta_{AO}}{\Delta_{AS}} = 12,5$$

- Dernier examen : taille - 19 % 134 cm
AC 18 ans 5/12
AS 10 ans 1/12
AO 15 ans ou plus

Pas d'encéphalographie gazeuse

Observation n° 21 - Roger B. - Né le 28.9.52 à terme

TN et PN inconnus

Accouchement normal, naturel, céphalique - Pas de réanimation.

Antécédents : Personnels et familiaux = 0

Premier signe d'hypopituitarisme et premier examen médical : 5 ans 6/12
retard statural (-22 %) - pas de taille antérieure connue, mais aurait
été petit depuis la première année.

Déficit en STH : oui

15 A 2/12 - Taille - 26 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,43 ; $\frac{AO}{AS}$ 1 ; $\frac{I}{S}$ 1,05

- Morphologie hypopituitaire = +++

- Test à l'insuline :

	glycémie -----	STH ---	
0'	0,78	< 1,3	
15'	0,39		
30'	0,41		électrophorèse
60'	0,34	< 1,3	
90'	0,45		

- test à l'arginine :

	glycémie -----	STH ---	
0'	0,78	2,6	
30'	1,24	2,7	
60'	1,02	5,9	double anticorps
90'	0,93	3,3	

Déficit en ACTH : 0

- Pas d'opsiurie : bu 480 ml - éliminé en 4 H : 400 ml soit 83%

Après hydrocortisone 25 mg/5j : Volhard normal, densités 1001
à 1030, mais augmentation de la diurèse (500 à 1200 ml par 24 H).

Epreuve de Carter et Robbins normale.

- Cortisol plasmatique = 21 γ / 100 ml

- Epreuve à la métopirone limite : 170H : 2,5 à 5 mg/24 H à 15 A

Déficit en TSH : 0

- Cholestérol = 2,35 g/l
- Iodémie totale = 4,8 ; hormonale = 4
- Réflexogramme normal : 240 ms
- Fixation I_{131} : H6 = 49 %
H24 = 55 %
cartographie normale

Déficit gonadotrope : inappréciable

au dernier examen : AO = 12 A 6/12

AC = 17 A 5/12

Aucun signe pubertaire

Evolution de la taille

- Vitesse de croissance spontannée ralentie ; déficit croissant en % - 1,3 cm/an

- Pas de traitement par HGH

- Traitement par anabolisants : noréthandrolone 1cp $\frac{1}{2}$ /j 2 mois/3 (début à 15 ans 2/12)

AC + 27/12 ; AS + 33/12 ; AO + 6 ans

Taille : 6,2 cm/an ; -26 % à - 21 %

$\frac{AS}{AC}$ 0,43 à 0,53 ; $\frac{AO}{AS}$ 1 à 1,3

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 1,22$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 2,18$$

- Dernier examen : Taille - 21 % 131 cm

AC 17 ans 5/12

AS 9 ans 3/12

AO 12 ans 6/12

Encéphalographie gazeuse normale à 15 ans 2/12

Observation n° 22 : John C. - Né le 9.XI.64 à terme

PN : 3490 g - TN : 48 cm

Accouchement normal. Présentation céphalique. Pas de réanimation.

Antécédents : personnels et familiaux = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : 3 mois - retard statural (- 12 %)

Premier examen médical : 6 mois - 13 %

Déficit en STH :

17 mois : - Taille : - 19 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,35 ; $\frac{AO}{AS}$ 1 ; $\frac{I}{S}$ 0,73

- Morphologie hypopituitaire : + - nez camus

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	0,70	1,6	
30'	0,21		
60'	0,30	2,2	double anticorps
90'	0,40		

- 2e épreuve à l'insuline à 3 ans 3/12 :

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	0,50	1,8	
15'	0,25		
30'	0,30		double anticorps
60'	0,33	2,4	
90'	0,58		

- épreuve à l'arginine : à 5 A 5/12

	glycémie	STH	
	-----	---	
- 40'	0,55	1,5	
0'	0,62	1,7	
30'	0,77	2,2	double anticorps
60'	0,85	1,4	
90'	0,77	1,2	

- Test de PRADER (4 ans 5/12)

- . Augmentation de la rétention azotée sous HGH = 50 mg/kg/24 H
- . Pourcentage de l'augmentation de rétention azotée par 24 H sous HGH par rapport à l'élimination azotée de la période témoin = 34 %

Déficit en ACTH : non exploré - ?

17OH de base = 0,2 mg/24 H à 11 mois

Déficit en TSH : 0 (chiffres limite)

- Iodémie totale = 5 γ à 11 mois
= 4 γ à 17 mois
- Cholestérol : 1,45 g/l à 11 mois
1,90 g/l à 17 mois
- Réflexogramme normal à deux reprises (255 et 260 ms)
- Fixation d'I₁₃₁ = H6 = 10 %
H24 = 16 %
cartographie normale

Déficit gonadotrope : inappréciable - AC au dernier examen = 4 ans 11/12

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée ralentie - Déficit croissant en % - 4,5 cm/an à 2 ans 1/2

- Traitement par anabolisants : début à 2 A 5/12 -
noréthandrolone 1/2 cp/j 2 mois/3 (après traitement inefficace par "roxiplex" ayant entraîné une avance de l'AO sans gain statural).

AC + 24/12 ; AS + 11/12 ; AO + 15/12

Taille : 5,5 cm/an ; - 24 % $\longrightarrow$ - 24 %

Gains en cm par semestre sous noréthandrolone :

1er semestre : + 4 cm

2e . : + 3 cm

3e . : + 2 cm

4e . : + 2 cm

$\frac{AS}{AC}$ 0,26 $\longrightarrow$ 0,36 ; $\frac{AO}{AS}$ 2 $\longrightarrow$ 1,6

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 0,48$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 1,37$$

- Puis traitement par HGH : dose totale 70 mg (début à 4 A 6/12)

AC + 5/12 ; AS + 4/12 ; AO + 0

Taille : 10,8 cm/an ; - 24 % à - 20 % en 5 mois

$\frac{AS}{AC}$ 0,36 $\rightarrow$ 0,37 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,6 à 1,36

$$\frac{\Delta AS}{\Delta AC} = 0,80$$

$$\frac{\Delta AO}{\Delta AS} = 0$$

- Dernier examen : Taille - 20 % 84 cm

AC 4 A 11/12

AS 1 A 10/12

AO 2 A 6/12

Pas d'encéphalographie gazeuse

Observation n° 23 - Abdallah J. - Né le 24.4.59 à terme

PN : 2700 g - TN : ?

Grossesse normale

Césarienne pour présentation vicieuse non précisée. Cri immédiat - pas de réanimation.

Antécédents : Personnels et familiaux = 0

Premier signe d'hypopituitarisme et premier examen médical : 7 ans 1/2

Retard statural (- 20 %)

Déficit en STH : oui

8 ans 10/12 : - Taille - 22 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,50 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,22 ; $\frac{I}{S}$ 1

- Morphologie hypopituitaire : ++

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	0,80	9,5	
15'	0,20		
30'	0,40		double anticorps
60'	0,47	2,6	
90'	0,55		

- épreuve à l'arginine :

	glycémie	STH	
	-----	---	
0'	0,75	6,7	
30'	0,93	7,8	
60'	0,69	13,5	double anticorps
90'	0,66	13,8	

- Test de PRADER (8 ans 11/12)

Ininterprétable : l'élimination azotée sous EGH a été supérieure à l'élimination azotée de la période témoin malgré un régime protidique fixe.

Insuffisance en ACTH : 0 puis + : non au premier examen

oui 18 mois après

- Pas d'opsiurie à 7 ans 8/12 : bu 350 ml

éliminé en 4 H 445 ml soit 127 %

- 7 ans 8/12 :

• Test à l'ACTH + : $170H = 1,2 \longrightarrow 4 \text{ mg/24 H}$

• Test à la métopirone + : $170H = 1,2 \longrightarrow 4 \text{ mg/24 H}$

- 8 ans 10/12 : Test à la métopirone négatif :

$170 H : 2 \longrightarrow 2,5 \text{ mg/24 H}$

recontrôlé 1 mois après : $2 \longrightarrow 2 \text{ mg/24 H}$

Insuffisance en TSH : 0

- Iodémie : 7 A 8/12 totale 6,4%

8 A 10/12 totale 5,9%

hormonale 4,8%

- Cholestérol : 1,70 et 1,82 g/l

- Réflexogramme normal (280 et 220 ms)

- Fixation I_{131} : H6 22 %

H24 26 %

cartographie normale

Déficit gonadique : inappréciable AO = 4 ans

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée ralentie : 3 cm/an

- Mis au noréthandrolone mais non revu.

Pas d'encéphalographie gazeuse.

Observation n° 24 : Jean- Claude J. - Né le 11.1.52

Terme, PN, TN et circonstances péri-natales inconnus

Antécédents : Personnels et familiaux = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : "aurait toujours été petit" aucune mensuration.

Premier examen médical : 14 ans - petite taille non chiffrée.

Déficit en STH : oui

16 A 10/12 - Taille - 25 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,45 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,38 ; $\frac{I}{S}$ 1,03

- Morphologie hypopituitaire : +++

- Epreuve à l'insuline

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,96	2,9	
15'	1,05	-	
30'	0,31	4,5	double anticorps
60'	0,39	1,9	
90'	0,47	-	

- Epreuve à l'arginine :

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,83	3,6	
30'	1,11	13,2	
60'	0,90	9,7	double anticorps
90'	0,73	9,3	

Déficit en ACTH : 0

- Pas d'opsiurie : 16 A 11/12 - bu 700 ml

éliminé en 4 H 712 ml soit 101%

- Réponse normale à la métopirone :

170H : 1 à 3,5 mg/24 H à 17 ans

Déficit en TSH : 0

- Iodémie normale : totale 5,78

hormonale 48

- Cholestérol : 2,60 g/l
- Réflexogramme normal (280 ms)
- Fixation : à 2 H 30 7,5 %
 à 4 H 9 %
 cartographie normale

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO = 10 ans)

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée : "serait ralentie".

Enfant vu une seule fois puis perdu de vue.

Pas d'encéphalographie gazeuse.

Observation n° 25 - Gilles P. - Né le 15.9.70

Terme, PN, TN et circonstances péri-natales inconnus.

Antécédents : non précisés

Premier indice d'hypopituitarisme et premier examen médical : 13 ans 1/2

Retard statural - 16 % + ectopie testiculaire + retard mental (QI = 70)

Déficit en STH : limite

13 ans 10/12 : - Taille = - 16 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,65 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,28 ; $\frac{I}{S}$?

- Morphologie hypopituitaire = 0

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie	STH	
	-----	----	
0'	0,83	2,2	
15'	0,45		
30'	0,56		en électrophorèse
60'	0,56	5	
90'	0,88		

- Pas d'épreuve à l'arginine

Déficit en ACTH : non exploré = ?

Taux de base : 170H 2 mg/24 H à 13 ans 10/12

Déficit en TSH : 0 (exploration incomplète)

- Iodémie : 5%

- Cholestérol : 1,35 g/l

- Réflexogramme normal : 180 ms

Déficit gonadotrope : inappréciable A = 12 ans 1/2

Evolution de la taille : - vitesse de croissance spontanée : 3 cm/an

- Aucun traitement

- Dernier examen : Taille - 15 %

AC 15 ans 2/12

AS 10 ans

AO 13 ans 6/12

Pas d'encéphalographie gazeuse.

Observation n° 26 : Jean-François T. - Né le 16.3.55, "un peu avant terme"
PN, TN et circonstances péri-natales inconnus.

Antécédents : Personnels et familiaux = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : "aurait toujours été petit".

Premier examen médical : 11 ans 7/12 - retard statural : - 22 % (première
taille connue) + retard mental (QI = 52)

Déficit en STH : oui

12 A 8/12 - Taille - 21 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,54 ; $\frac{AO}{AS}$ 1,46 ; $\frac{I}{S}$?

- Morphologie hypopituitaire = 0

- Epreuve à l'insuline :

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,87	2,1	
30'	0,62	1,4	double anticorps
60'	0,15	1,4	
90'	0,83		

- Epreuve à l'arginine :

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,81	1,9	
30'	1,08	1,6	double anticorps
60'	0,96	1,7	
90'	0,90	1,5	

- Hyperglycémie provoquée orale :

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,77	2,4	
30'	0,98	1,5	
60'	1,14	1,6	
2 H	1,18	1	double anticorps
3 H	1,17	1,4	
4 H	1,13	1,5	
5 H	1,09	1,3	

- Test de PRADER : (12 ans 8/12)

- Augmentation de la rétention azotée sous H.G.H. =

77 mg/kg/24 H

• Pourcentage de l'augmentation de rétention azotée par 24 H sous H.G.H. par rapport à l'élimination azotée de la période témoin :
32 %.

Déficit en ACTH : 0

- Pas d'opsiurie - 13 A 11/12 : bu 800 ml

éliminé en 4 H 673 ml soit 84 %

- Test à la métopirone : 11 ans 7/12 - 170H : 2,4 à 14 mg/24 H

- Cortisol plasmatique au cours de l'épreuve à l'insuline :

0° 12 γ /100 ml

60° 27,5 γ /100 ml

Déficit en TSH : 0

- Cholestérol = 2,65 g/l

- Réflexogramme normal : 220 ms

- Iodémie : totale 6,6 γ - hormonale 4,1 γ

- Fixation I₁₃₁ : H6 29 %
H24 45 %

Déficit gonadotrope : non

13 A 11/12 : début de puberté

FSH urinaires + à 3 us

Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée : 5 cm/an

- Pas de traitement

- Dernier examen : - Taille - 19 % 126 cm

- AC 14 ans 7/12

- AS 8 ans 3/12

- AO ?

Pas d'encéphalographie gazeuse.

DEFICIT

ACTH PUR

Observation n° 27 : Patrick L. - Né le 9.12.65 au terme de 8 mois 3/4

PN = 2700 g - TN = 47 cm

Grossesse normale

Siège - Cri immédiat - Apnées au 4e jour de vie

Antécédents : Personnels et familiaux = 0

Premier indice d'hypopituitarisme : à 10 mois : hypoglycémie

Premier examen médical approfondi à 1 an 9/12 pour des hypoglycémies paroxystiques à rechute.

Discret déficit statural (- 7 %)

Retard mental : QI = 84 à 3 ans

Déficit en STH : non

2 ans 9/12 : - Taille - 7 %

- $\frac{AS}{AC}$ 0,69 ; $\frac{AO}{AS}$ 1 ; $\frac{I}{S}$?

- Morphologie hypopituitaire = 0

4 ans : - Test à l'insuline : 1/20e d'unité par Kg en raison d'une première épreuve très mal supportée à 2 ans 9/12

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,42	> 24	
30'	0,37	17,3	double anticorps
60'	0,05	16,9	
arrêt de l'épreuve en raison d'un malaise			

- Test à l'arginine :

	glycémie -----	STH ----	
0'	0,72	9,4	
30'	0,72	8,7	
60'	1,40	> 24	double anticorps
90'	1,02	> 24	
120'	0,82	> 24	

- Hyperglycémie provoquée orale :

	glycémie -----	STH -----	
0'	0,63	21	
30'	0,97	-	
60'	1	14,6	
90'	1,20	-	double anticorps
120'	0,68	9,5	
3 H	0,38	6	
4 H	-	> 24	
5 H	-	> 24	

Déficit en ACTH : ++

- Test à l'ACTH normal à 3 ans : 170H : 0,5 à 6,5 mg/24 H
- Test à la métopirone : anormal : 170 H : 0,5 à 0,4 mg/24 H
à 2 ans 9/12
- 2e test à la métopirone : anormal : 170H : 1 à 1,4 mg/24 H
à 2 ans 10/12
- Après Synacthène retard 1 ampoule/j/4j
170H → 20,5 mg/24 H à 2 ans 11/12

4 ans : Cortisol plasmatique bas ne s'élevant pas au cours de l'épreuve
à l'insuline malgré une hypoglycémie sévère : 0' = 3,38 /100 ml
30' = 5,38 /100 ml

Déficit en TSH : 0 (mais exploration incomplète)

- Cholestérol = 1,80 g/l à 3 ans
- Réflexogramme normal : 200 ms à 3 ans
220 ms à 4 ans
- Iodémie : totale = 6,98 à 3 ans, 6,28 à 4 ans
hormonale = 6,48 à 3 ans ; 5,28 à 4 ans

Déficit gonadotrope : inappréciable (AO = 2 ans)Evolution de la taille :

- Vitesse de croissance spontanée : 5,4 cm par an à 3 ans.
- Pas de traitement par HGH ni par anabolisants

-- Dernier examen : - Taille = - 9 % 92 cm

AC = 3 ans 11/12

AS = 2 ans 9/12

AO = ?

- Encéphalographie gazeuse à 4 ans : discrète dilatation des ventricules latéraux mais aucun signe en faveur d'une tumeur diencéphalo-hypophysaire.

A N A L Y S E D E S O B S E R V A T I O N S
E T D I S C U S S I O N

Avec 3 chapitres :

- 1) Discussion des éléments cliniques ;
- 2) Discussion des éléments biologiques (explorations endocriniennes) ;
- 3) Traitement.

1 e r C H A P I T R E

DISCUSSION DES ELEMENTS CLINIQUES

Nous étudierons successivement :

- L'incidence du sexe ;
- Les circonstances néo-natales ;
- Les antécédents ;
- Les données de l'examen clinique et l'étude de la courbe de croissance.

S E X E

Sur les 27 dossiers on trouve globalement :

- 3 filles
- et 24 garçons

Si on considère les groupes d'observations classés par déficits :

1) - Sur les 14 déficits globaux (STH ° ACTH + TSH ± gonadotrope) :

- 2 filles
- et 12 garçons

2) - Sur les 4 déficits STH et TSH :

- 4 garçons

3) - 1 déficit STH et ACTH : 1 garçon.

soit sur 19 déficits portant sur au moins deux stimulines : - 17 garçons
- 2 filles

4) - Sur 7 déficits en STH purs :

- 1 Fille
- 6 garçons

5) - Un déficit en ACTH pur : 1 garçon.

La constatation de cette grande prédominance des garçons dans les insuffisances hypophysaires idiopathiques concorde parfaitement avec les données de la littérature, parmi lesquelles, nous relevons celles

fournies par quelques grandes séries :

- MARTIN et WILKINS en 1958 (124) : 18 garçons et une fille

- PRADER en 1961, réunissant plusieurs séries d'observations (156) 53 garçons et 17 filles.

- DE GENNES et ROYER en 1962 (58) : 14 garçons et 4 filles

- BRASEL, WRIGHT, WILKINS et BLIZZARD en 1965 (17) : 34 garçons et 11 filles.

L'explication de cette évidente prédominance de garçons est inconnue et laisse discuter compte tenu du début souvent précoce de l'insuffisance hypophysaire, une plus grande fragilité de l'hypophyse chez les nouveaux nés masculins, ou un facteur génétique lié au sexe.

Plus récemment, dans la série de GOODMAN et Coll. (67) sur 35 hypopituitarismes idiopathiques classés selon que le déficit en STH y est isolé ou associé à d'autres déficits :

- Dans le groupe I de 16 déficits isolés en STH : 8 garçons et 8 filles ;
- Dans le groupe II de 19 déficits en plusieurs stimulines : 5 filles et 14 garçons.

Les auteurs ont donc constaté dans leur série que la prédominance de garçons ne semble pas exister pour les déficits somatotropes purs.

Le fait ne se retrouve pas dans notre série où la prédominance masculine existe bien dans les déficits isolés (ou apparemment isolés) en STH que dans les déficits multiples.

C I R C O N S T A N C E S N E O - N A T A L E S

La fréquence des accidents néo-nataux dans les antécédents des insuffisances hypophysaires "idiopathiques" a été notée par de nombreux auteurs :

- Z. LARON (in Hubble) insiste sur la fréquence des présentations de la face et surtout du siège ayant nécessité des manoeuvres brutales. 60 à 80 % des insuffisances hypophysaires "idiopathiques" ont eu une naissance anormale selon VAN DER WERFF ten BOSCH (239) et BIERICH (11).

- TRYGSTAD en 1969 (235) insiste lui aussi sur la fréquence des antécédents obstétricaux pathologiques.

- Dans la série de DE GENNES et ROYER en 1962 (58) sur 18 insuffisances hypophysaires idiopathiques :

1 - en ce qui concerne les modalités d'accouchement :

- 5 accouchements difficiles dont 2 présentation du siège et au forceps ;

- 9 accouchements normaux

- 4 renseignements insuffisants.

2 - en ce qui concerne l'état à la naissance :

- 1 prématuré (8 mois)

- 3 anoxies néo-natales,

- 3 petits poids de naissance.

- Dans leur série publiée en 1968, GOODMAN, GRUMBACH et KAPLAN notent un élément différentiel intéressant (67) :

- sur 19 déficits portant sur plusieurs stimulines : 4 enfants sont nés par le siège ;

- sur 16 déficits purs en STH : aucun.

Dans notre série de malades :

1 - Globalement : sur 27 observations :

a) 15 présentations du siège dont 11 accouchements difficiles ayant entraîné une souffrance néo-natale nécessitant des manoeuvres de réanimation et dans 2 cas une hémorragie méningée prouvée par ponction lombaire.

Dans le cas où on a pu obtenir une description détaillée des difficultés obstétricales on retrouve :

- un travail long
- la nécessité de manoeuvres in utéro (grande extraction dans 3 cas)
- une expulsion longue de la tête dernière ayant nécessité dans un cas un forceps.

b) 2 autres naissances difficiles :

- 1 césarienne pour présentation anormale non précisée ;
- 1 naissance pendant un transport vers la clinique avec souffrance néo-natale ayant nécessité 10 minutes de réanimation (présentation inconnue).

c) 3 prématurés de 7, 7 1/2 et 7 mois 3/4 dont deux nés par le siège.

d) Trois accouchements céphaliques normaux

e) Sept cas pour lesquels on n'a pas pu avoir de renseignements sur l'histoire obstétricale.

2 - Si on considère ces chiffres non plus globalement mais par groupement de déficits :

a) déficits globaux : 14

dont - 13 sièges

- 11 réanimations néo-natales

- 2 hémorragies méningées

- 1 cas où les circonstances obstétricales n'ont pas pu

être précisées.

b) Déficits STH + TSH : 4

- dont : - 1 siège avec forceps et réanimation
- 1 accouchement en voiture avec réanimation
- 1 accouchement normal
- 1 circonstance obstétricale inconnue.

c) Déficit en STH + ACTH : 1

circonstances obstétricales inconnues.

Soit pour les 19 déficits en au moins deux stimulines :

- 14 sièges
- 13 réanimations néo-natales
- 1 accouchement normal
- 3 circonstances néo natales inconnues

d) Déficits en STH purs : 7

- Aucun siège connu ni réanimation ;
- 2 accouchements normaux ;
- 1 césarienne pour présentation anormale non précisée (et comme on le verra plus loin c'est dans cette observation n° 23 que le déficit primitivement pur en STH s'est secondairement complété par un déficit en ACTH) ;
- 4 modes d'accouchement non précisés.

e) Déficit pur en ACTH : 1

- Siège sans réanimation

On voit donc que notre série d'hypopituitarismes "idiopathiques" confirme, et même renforce, la notion connue de la fréquence dans les antécédents de ces malades de difficultés obstétricales et néo natales et en particulier la fréquence anormalement élevée d'accouchements par le siège (fréquence de la présentation du siège dans la population générale = 5 %).

Sur le plan physio-pathologique on peut supposer avec Z. LARON (114) que la présentation du siège nécessitant des manoeuvres brutales peut entraîner des dégâts hypophysaires par rupture de la tige pituitaire ou plutôt par l'intermédiaire de modifications temporaires de l'hémodynamique du système veineux porte hypophysaire, en particulier lors de l'expulsion souvent difficile de la tête dernière.

BAILEY, BAIN, THOMPSON, GAGLIARDINO et MARTIN (5) ont décrit un cas avec hémorragie méningée probable à la naissance et calcifications intra sellaires.

Aucune calcification de ce type n'a été retrouvée dans notre série, même dans les 2 cas (n° 3 et 6) où une hémorragie méningée a été constatée.

Enfin on peut noter dans notre série, comme le signalent GOODMAN, GRUMBACH et KAPLAN (cf supra) que les antécédents de difficultés obstétricales et néo natales se rencontrent essentiellement dans les déficits portant sur plusieurs stimulines et non pas dans les déficits isolés en hormone somatotrope. (Cependant dans notre série de 7 déficits somatotropes isolés, les renseignements obstétricaux sont insuffisants dans 4 cas).

En ce qui concerne le poids de naissance il est :

- connu dans 20 cas,
- inconnu dans 7 cas,
- normal pour le terme dans 19 cas,
- et faible dans un cas (observation n° 8 : 2320 g à terme).

La taille de naissance est malheureusement inconnue dans la plupart des cas : 22 cas. Dans les 5 cas où elle est connue elle est normale.

En ce qui concerne le terme :

- il est inconnu ou imprécis dans 6 cas,
- connu dans 21 cas avec :
 - 3 prématurés de 7 mois 1/2 (n° 13), 7 mois 3/4 (n° 14) et 7 mois (n° 20)
 - 18 naissances à terme

Circonstances Néo-Natales : I - DEFICITS GLOBAUX

N°	Sexe	PN	TN	Terme	Présentation	Souffrance N. N.
1		?	?	nl	siège	plusieurs mn de réan.
2		2750	?	?	siège	réa . +
3		3250	?	nl	siège difficile	cyanose - réa. hémorragie méningée
4		faible	?	?	?	?
5		3500	?	?	siège difficile grande extraction	cyanose - réa. 15'
6		3200	?	nl	siège	réa. 30' hémorragie méningée
7		3380	?	nl	siège + circulaire	cyanose - réa 5'
8		2320	?	nl	siège - travail long	?
9		3350	52	nl	siège	discrète cyanose - pas de réa.
10		3100	50 à 15 j	nl	siège difficile - travail 14 H grande extraction	réa. "courte" cyanose
11		3700	?	nl	Siège	réa +
12		3000	50	nl	siège difficile - manoeuvres travail long	réa +
13		1950	?	7½	siège	cyanose - réa 10'
14		2100	?	73/4	siège décompleté - expulsion longue de la tête dernière	Mort apparente - réa 6'

Circonstances néo natales : II

N°	Sexe	PN	TN	Terme	Présentation	Souffrances N.N.
DEFICITS EN STH + TSH						
15		2900	?	nl	normale	0
16		3340	50	nl	?	?
17		3350	?	nl	siège - forceps sur tête dernière	réa + convulsion à 21 j.
18		3350	?	nl	né en voiture ?	réa 5 mn
DEFICIT EN STH + ACTH						
19		?	?	?	?	0 ?
DEFICIT EN STH PURS						
20		1500	?	7mois	?	0
21		?	?	nl	céphalique	0
22		3490	48	nl	normale	0
23		2700	?	nl	césarienne pour présentation	cri immédiat
24		?	?	?	?	?
25		?	?	?	?	?
26		?	?	un peu avant	?	?
DEFICIT PUR EN ACTH						
27		2700	47	83/4	Siège	Cri immédiat Pas de réa

A U T R E S A N T E C E D E N T S

I - ANTECEDENTS FAMILIAUX

Dans aucun des 27 cas de notre série il n'a été retrouvé d'antécédents familiaux de déficit statural franc ni aucun autre signe évocateur d'un hypopituitarisme.

Aucun de nos malades n'entre donc dans la catégorie des insuffisances hypophysaires familiales, décrites par de nombreux auteurs (11 - 111 - 114 - 151 - 181 - 182 - 225 - 240).

Aucun jumeau dans cette série - alors que quelques observations gemellaires ont été signalées (189 - 190).

II - ANTECEDENTS PERSONNELS

Aucun antécédent personnel notable ni fréquent n'a été retrouvé.

Dans un cas (n° 17) on peut cependant noter l'existence vers 4 ans de plusieurs accès de "vomissements acétonémiques" que l'on pourrait éventuellement soupçonner à postériori d'avoir été des accès hypoglycémiques.

Notons enfin que dans 5 cas sur 27 existe un retard mental (Q.I inférieur à 80), (Observations 9, 10, 25, 26 et 27), sans antécédents hypoglycémiques (sauf le n° 27) ni parallélisme avec l'existence ou l'intensité du déficit thyroïdienne.

Dans aucun cas les antécédents ni les conditions de vie n'ont pu poser le problème des "nanismes par frustration" au cours desquels on sait qu'il peut exister, au moins temporairement, un déficit en hormone somatotrope. (147 - 152 - 154 - 207 - 244).

E T U D E C L I N I Q U E

Elle sera présentée selon le plan préalablement exposé, en étudiant donc les points suivants successivement dans chaque groupe de déficits :

- Le premier signe clinique révélateur de l'hypopituitarisme ;
- A-t'on pu retrouver à l'interrogatoire la notion d'une taille antérieure normale ;
- Age du premier examen médical orienté vers l'hypopituitarisme (ou le retard statural) ;
- Vitesse de croissance spontanée et, si on a suffisamment de chiffres antérieurs, notion éventuelle de ralentissement progressif ;
- Importance du retard statural au premier examen spécialisé ;
- Cotation de l'aspect clinique évocateur d'hypopituitarisme ;
- Enfin étude des rapports $\frac{AS}{AC}$, $\frac{AO}{AS}$ et $\frac{I}{S}$.

I - DEFICITS GLOBAUX (14 cas)

1 - Premier signe d'hypopituitarisme :

L'âge auquel a été constaté le premier signe évocateur d'hypopituitarisme se situe, dans cette série aux valeurs suivantes :

- extrêmes : 2 ans et 14 ans
- moyenne : 5 ans 9/12.

Dans 13 cas ce signe est un retard statural.

Dans un cas le signe qui a inquiété les parents est un retard pubertaire (observation n° 3). Ce malade n'avait pas de retard statural et même présentait des particularités morphologiques sur lesquelles nous reviendrons, avec aspect acromégaloïde des extrémités. Il est à noter que ce retard pubertaire n'a été en fait que transitoire puisque ce sujet a ensuite développé à 18 ans des signes pubertaires.

Dans aucun des 14 cas n'ont été constatés des signes cliniques franchement évocateurs d'une insuffisance thyroïdienne ou surrénale, ni une hypoglycémie.

2 - Taille antérieure normale connue

Il est très regrettable que l'on n'ait pas pu dans un grand nombre de cas obtenir des précisions sur les tailles successives avant la prise en charge médicale.

Dans 7 cas on n'a aucune notion sur les tailles antérieures.

Dans 2 cas on connaît les mensurations néo natales :

- observation n° 9 : TN = 52 cm - pas de taille connue avant 5 ans (- 9 %)
- observation n° 10 : 50 cm à 15 jours - pas de tailles connues avant 4 ans 1/2 (- 7 %).

Dans trois cas on a pu retrouver une taille antérieure normale, donc la notion d'un début apparent secondaire du retard statural :

- observation n° 1 : 11 mois - 1,5 %, 5 ans - 13 %
- observation n° 4 : 11 ans 11/12 = - 2 %
13 ans 10/12 = - 6 %
puis aggravation du retard statural
- observation n° 12 : 6 ans = 0 %
8 ans = "petite taille"
14 ans 1/2 = - 13 %

Chez les deux prématurés de cette série on a assisté d'abord à un rattrapage du déficit du à la prématurité, puis secondairement à la constitution puis à l'aggravation du déficit statural :

- observation n° 13 : TN non connue

15 mois : - 12 %

2 ans : - 7 %

6 ans : - 20 %

- observation n° 14 : TN non connue

1 an : - 6 %

2 ans : - 8 %

7 ans : - 17 %

3 - Premier examen médical orienté :

Extrêmes : 4 ans 1/2 et 16 ans 5/12

Moyenne : 9 ans

L'écart entre le premier signe évocateur constaté et le premier examen médical orienté oscille entre 0 et 6 ans (moyenne 3 ans). Le délai paraît à postériori excessif et on pourrait souhaiter un dépistage plus précoce de ces retards staturaux quand on sait que le traitement paraît d'autant plus actif qu'il est plus précoce.

4 - Vitesse de croissance spontanée

Elle est dans les 14 cas inférieure à 4 cm par an (au delà de 4 ans).

Dans 11 cas sur 14 l'établissement de la courbe de croissance montre un ralentissement progressif de la vitesse de croissance avec déficit croissant en %. La représentation graphique en % par rapport à la normale rend bien compte de ce fait qui paraît très évocateur d'un déficit hypophysaire (abaques de R. SCHOLLER).

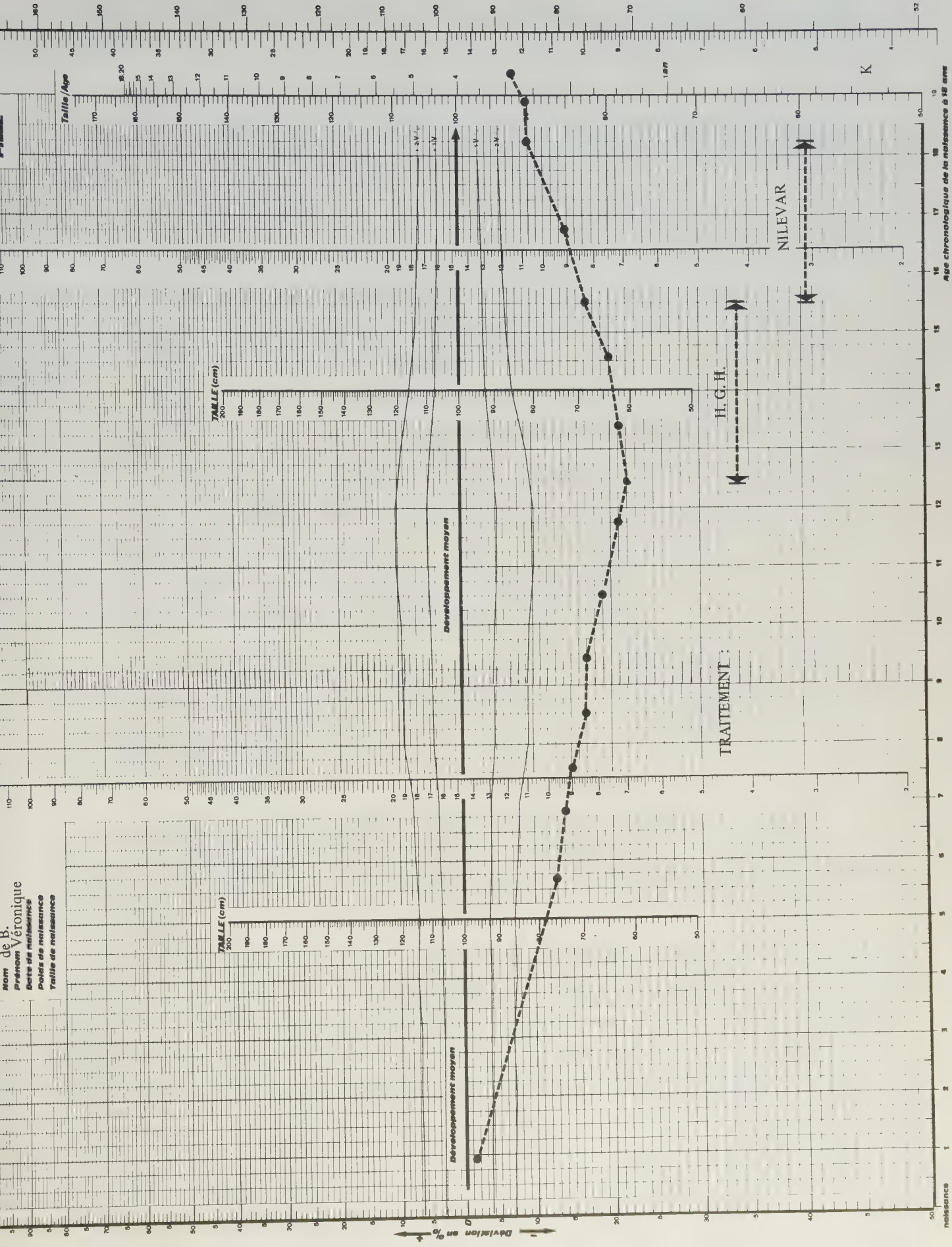
La courbe de l'observation n° 1 sera donnée comme exemple.

Dans un cas le déficit en % et la vitesse de croissance sont stables (n° 6).

Dans un cas (n° 11) on a trop peu de chiffres pour se faire une idée.

Dans le cas n° 3 il n'y a pas de retard statural (aspect acromégaloïde).

Nom de B.
Prénom Véronique
Date de naissance
Poids de naissance
Taille de naissance



Age chronologique de la naissance à 18 ans

5 - Importance du retard statural à la première consultation en doocrinologie :

- un cas (n° 3) sans retard statural
- Dans les 13 autres cas le retard est supérieur à - 10 % soit nettement en dessous de la deuxième déviation standard.

Il est compris entre - 11 et - 26 % ; moyenne - 19 %.

6 - Morphologie évocatrice d'hypopituitarisme :

Elle a été cotée : 5 fois +++

8 fois ++

1 fois + mais atypique

jamais 0 dans cette série de 14 déficits

globaux.

Le cas côté + mais atypique est le cas n° 3 :

- garçon sans retard statural,
- visage discrètement évocateur d'hypopituitarisme,
- net aspect acromégaloïde des pieds et des mains.

La possibilité d'une croissance normale voire excessive avec acromégalie, malgré des taux bas d'hormone de croissance aux épreuves de stimulation, est connue et a été en particulier par ZIMMERMAN et coll. décrite en 1967 (252).

Ce fait singulier est rapporté par ces auteurs :

soit à une imperfection des méthodes de dosages,
soit à une installation secondaire du déficit somatotrope après les autres déficits.

Les faits sont à distinguer des cas rapportés par SARVER et coll. (203) et par GOLDMAN et coll. (66) qui ont décrit des gigantismes au cours d'hypopituitarismes dissociés avec déficits thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope mais sans déficit somatotrope voire même des taux élevés d'hormone somatotrope. Aucun cas de ce dernier type dans notre série.

7 - L'étude des rapports $\frac{AS}{AC}$, $\frac{AO}{AS}$ et $\frac{I}{S}$

Dans cette série de 14 déficits "globaux"

- Le rapport $\frac{\text{âge statural}}{\text{âge chronologique}}$ $\frac{(AS)}{(AC)}$ est dans tous les cas inférieur à 1.

Extrêmes : 0,43 et 0,87

Moyenne : 0,58

- Le rapport $\frac{\text{âge osseux}}{\text{âge statural}}$ $\frac{(AO)}{(AS)}$ est :

- dans 5 cas compris entre 0,90 et 1,10
- dans 6 cas inférieur à 0,90
- dans 3 cas supérieur à 1,10

- Le rapport $\frac{\text{segment supérieur}}{\text{segment inférieur}}$ $\frac{(I)}{(S)}$ est :

- inconnu dans un cas
- inférieur à 1 dans 4 cas
- supérieur à 1 dans 9 cas

On retrouve donc dans 9 cas sur 14 la notion classique d'une relative macroskélie.

N°	1er signe hypopituitarisme	Taille antérieure normale connue	1er examen médical	Vitesse de croissance spontanée	Retard statuel au 1er examen et Age	Morpho p ₁ -tuit	AS ₁ AC	AO AS	I S
1	5 A : T -13 %	0 11/12 : T -1,5 %	7 A 7/12 : T -15 %	2,5 cm/an déficit croissant	-22 % à 12 A 5/12	++	0,54	0,90	0,93
2	4 A -12 %	non	9 A -14 %	ralentie 4 p ₁ ts 2,5 cm/an	-18 % à 14 A 6/12	+++	0,60	0,97	1,07
3	14 A ret. puberté	non	14 A	2 à 3,7 cm/an	non -6 à 17 A 5/12	+	0,87	0,88	1,29
4	13 A 10/12 T -6 %	11 11/12 : T -2 %	16 A 5/12 -11 %	1,9 cm/an ralentie cassure à 11 ans	165/12 -11	++	0,76	1	1,1
5	3 A petite taille	non	9 A -20 %	2 à 3 cm/an ralentie	15 A -17	++	0,64	1,05	1,07
6	8 A petite taille	non	8 A petite taille	2 à 3 cm/an	18 A -26	+++	0,59	1,23	1,14
7	4 A 10/12 -20 %	non	5 A 6/12 -22 %	déficit croissant 4,3 cm/an à 6 ans	5 A 10/12 -26	++	0,43	0,80	0,84
8	"petit" à 1 an 6 A 6/12 -18 %	non	9 1/2 -24 %	2,3 cm/an déficit croissant	11 4/12 -21	++	0,48	0,82	1,02
9	5 A -9 %	FN 52 cm	8 9/12 -13 %	déficit croissant 2,5 à 4 cm/an	8 9/12 -13	++	0,67	0,77	1,05
10	4 1/2 -7 %	50 cm à 15J	4 1/2 -7 %	déficit croissant 3 cm/an	8 11/12 -18 %	++	0,53	0,84	?
11	2 A petite taille	non	6 1/2 -20 %	3-4 cm/an	6 10/12 -20 %	++	0,47	1,22	0,88
12	8 A petite taille	6 A 0 %	14 1/2 -13 %	déficit croissant 2,5 cm/an	16 10/12 -14	+++	0,68	0,87	1,22

N°	1er signe hypopituitarisme	Taille antérieure normale connue	1er examen médical	Vitesse de croissance spontanée	Retard statural au 1er examen et âge	Morphopitéuit	$\frac{AS}{AC}$	$\frac{AO}{AS}$	$\frac{I}{S}$
13	2 A - 7 %	prématuré 0-15/12 -12	6 A - 20%	3,8 cm/an déficit croissant	11 A - 23	+++	0,43	1,14	1,32
14	2 A - 8 %	prématuré 1 an - 6 %	7 A - 17%	déficit croissant 1 à 4 cm/an	12 2/12 -24%	+++	0,44	0,94	0,96

II - DEFICITS EN STH + TSH (4 cas)

1 - Premier signe d'hypopituitarisme

L'âge auquel a été constaté le premier signe évocateur est de 8 mois, 5 ans, 4 ans et 5 ans pour ces 4 cas.

Dans 3 cas sur 4 ce premier signe est un retard statural.

Dans un cas c'est une obésité sans retard statural. Le malade - (observation n° 16) rejoint la discussion du cas n° 3 des sujets avec déficit en STH aux épreuves de stimulation malgré une croissance normale.

2 - Taille antérieure normale connue

Dans 3 cas : aucune.

Dans 1 cas : , n° 16 - TN = 50 cm

pas de retard statural par la suite.

3 - Premier examen médical

Respectivement à 5 ans 1/2, 5 ans, 9 ans 1/2 et 6 ans 4/12 ; soit un délai entre le premier symptôme et la première consultation variant de 0 à 5 ans (moyenne 3 ans).

4 - La vitesse de croissance spontanée

Est inférieure à 4 cm dans les 3 cas avec retard statural.

On ne peut nettement mettre en évidence de déficit croissant faute de chiffres assez nombreux dans deux cas. Dans un cas (n° 17) le retard est stable.

Dans le cas n° 16 sans retard statural la vitesse de croissance est normale : 7 cm par an.

5 - L'intensité du retard statural au premier examen endocrinologique est respectivement - 35 %, - 20 %, - 12 % dans les 3 cas où il existe.

Cas n° 16 : - 2 %

6 - La morphologie évocatrice d'hypopituitarisme a été cotée :

+++ dans le cas n° 18

++ dans le cas n° 17

+ dans le cas n° 15 qui présente un visage évoquant le "nanisme à nez camus" (118 - 208)

0 dans le cas n°16 .

7 - Les rapports

- AS/AC est dans tous les cas inférieur à un, compris entre 0,14 et 0,90.

- AO/AS = 0,50 dans 2 cas

1 dans 2 cas

sans corrélation avec l'intensité du déficit thyroïdienne à l'exploration biologique.

- I/S dans les 4 cas est compris entre 0,90 et 1,10.

III - DEFICIT EN STH + ACTH : cas n° 19

- Premier symptôme : 7 ans 1/2

taille = - 18 %

Pas de taille connue antérieure

- Première consultation à 13 ans 1/2 soit un délai de 6 ans.

- Vitesse de croissance inférieure à 4 cm/an - Retard stable en %

- Au premier examen endocrinologique à 13 ans 7/12 : déficit statural =

- 18 %

- Morphologie évocatrice : +++

- Rapports : $\frac{AS}{AC} = 0,58$

$\frac{AO}{AS} = 1,20$

$\frac{I}{S} = 1,10$

DEFICIT S T H + T S H

108

N°	1er signe hypopituitarisme	Taille antérieure normale connue	1er examen médical	Vitesse de croissance spontanée	Age et retard statural au 1er examen complet	Morphologie pituitaire	AS AC	AO AS	I S
15	8 mois - petite taille	non	5 1/2 - 35%	3 cm/an à 5 A	5 5/12 - 35 %	+ nez camus	0,14	0,50	0,97
16	5 ans - obésité	TN = 50 cm	5 A	nle 6 à 7 cm/an	pas de retard 5 A - 2 %	0	0,90	0,50	0,94
17	4 ans - "petite taille"	non	9 1/2 - 20%	4 cm/an	12 2/12 - 20%	++	0,54	1	1,07
18	5 ans - "petite taille"	non	6 4/12 - 12%	retard stable 4 cm/an	11 10/12 - 12 %	+++	0,72	1	1,07
DEFICIT A C T H + S T H									
19	7 1/2 - 18%	non	13 1/2 - 19 %	2 - 4 cm/an retard stable	13 7/12 - 18 %	+++	0,58	1,20	1,10

IV - DEFICITS EN STH PURS (7 cas)

1 - Premier symptôme d'hypopituitarisme

Dans les 7 cas c'est un retard statural.

L'âge où il a été constaté varie entre 3 mois et 13 ans 1/2. Dans deux cas on a la notion que l'enfant " a toujours été petit pour son âge " mais aucune mensuration dans les premières années.

Dans le cas n° 20, prématurée on n'a aucun chiffre de taille avant 13 ans !

2 - Taille antérieure normale connue

Dans 6 cas : aucune

Dans le cas n° 22 particulièrement intéressant par la découverte précoce; on connaît la taille de naissance qui est à la limite inférieure de la normale (48 cm) alors que le déficit statural est net à 3 mois (- 12 %).

3 - Le premier examen médical

Dans les 7 cas c'est le retard statural qui est le symptôme allégué.

L'âge de cet examen varie entre 6 mois et 14 ans (moyenne 9 ans).

4 - La vitesse de croissance spontanée

Est dans tous les cas inférieure à 4 cm par an.

Le déficit est nettement croissant en % dans trois cas, stable dans 1 cas. Dans 3 cas les chiffres sont insuffisants.

5 - Le retard statural

Est dans tous les cas intense au premier examen endocrinologique :

- 16 % à - 26 %

moyenne = - 21 %

6 - La morphologie de ces déficits purs en STH est variable, cotée :

+++ dans 2 cas

++ dans 1 cas

+ dans 1 cas (avec aspect de "nanisme à nez camus")

0 dans 3 cas.

7 - Les rapports

- $\frac{AS}{AC}$ sont tous inférieurs à 1 - compris entre 0,35 et 0,65

- $\frac{AO}{AS}$ sont tous supérieurs ou égaux à 1 (extrême 1,46)

- $\frac{I}{S}$: inconnu dans 2 cas
peu différent de 1 dans 4 cas
égal à 0,73 dans un cas.

V - DEFICIT ISOLE EN ACTH - cas n° 27

- Le premier indice d'hypopituitarisme est survenu à 10 mois : accès hypoglycémique probable.

- Le premier examen médical approfondi a été motivé par un accès hypoglycémique avec convulsion à 2 ans 9/12.

- La taille de naissance est de 47 cm à 8 mois 3/4 de terme.

La vitesse de croissance spontanée est de 5,4 cm/an à 3 ans 10/12
A 2 ans 9/12 : taille = - 7 %

- Morphologie hypopituitaire cotée 0

- Rapports $\frac{AS}{AC}$ 0,69

$\frac{AO}{AS}$ 1

$\frac{I}{S}$?

CLINIQUE II DEFICITS ISOLÉS EN S T H

N°	1er signe hypopituitarisme	Taille antérieure normale ou non	1er examen médical	Vitesse de croissance spontanée	Age et retard statural	Morphologie hypopituitaire	AS/AC	AO/AS	I/S
20	7 ans - petite taille	Prématuré pas de chf-fres	13 ans - 22%	déficit stable 2 à 4 cm/an	13 A 3/12 - 21%	0	0,55	1,15	1,06
21	5 A 1/2 - 22%	non	5 A 1/2 - 22%	déficit croissant 1,5 cm/an	15 A 2/12 - 26%	+++	0,43	1	1,05
22	3 mois - 12%	TN = 48 cm	6 mois - 13%	4,5 cm/an à 2 A 1/2 déficit croissant	1 A 5/12 - 19%	+++	0,35	1	0,73
23	7 A 1/12 - 20%	non	7 A 1/2 - 20%	déficit croissant 3 cm/an	8 A 10/12 - 22%	++	0,50	1,22	1
24	"toujours petit"	non	14 A "petite taille"	?	16 A 10/12 - 25%	+++	0,45	1,38	1,03
25	13 1/2 - 16%	non	13 1/2 - 16%	3 cm/an	13 A 10/12 - 16%	0	0,65	1,28	?
26	"toujours petit"	non	11 A 7/12 - 22%	5 cm/an	12 A 8/12 - 21%	0	0,54	1,46	?
DEFICIT ISOLÉ EN A C T H									
27	10 mois hypo-glycémie probable	TN = 47 cm à 8 mois 3/4 de terme	2 A 9/12 hypoglycémie	5,4 cm/an à 3 A 10/12	2 A 9/12 - 7%	0	0,69	1	?

C O M M E N T A I R E S S U R C E S

E L E M E N T S C L I N I Q U E S

Le symptôme majeur qui révèle l'insuffisance hypophysaire est à l'évidence dans notre série le retard statural (globalement 24 cas sur 27).

Un des problèmes majeurs posés par les signes cliniques des hypopituitarismes "idiopathiques" est celui de la date d'apparition du retard statural.

Tous les auteurs sont d'accord sur le fait que le poids de naissance et taille de naissance sont normaux.

Expérimentalement, du reste, l'hypophysectomie du fœtus in utero est compatible avec une croissance foetale continue et quasi normale jusqu'à la naissance (205).

Chez l'homme l'observation des anencéphales confirme ce fait. On admet donc l'indépendance de la croissance somatique foetale vis à vis de l'hormone de croissance du fœtus.

Le caractère normal du poids et de la taille de naissance est confirmé par l'étude de nombreuses séries : LARON et HUBBLE (1969) (114 à 79), WILKINS (247), GOODMAN, GRUMBACH, KAPLAN (1968) (67) et TRYGSTAD (1969) (235).

Dans notre série et comme nous l'avons déjà signalé :
- sur 20 cas où le PN est connu, il est normal pour le terme 19 fois et une seule fois un peu bas (2320 g à terme).

- La TN n'est malheureusement connue que dans 5 cas et elle est normale dans ces 5 cas.

Il n'y a dans ce domaine aucune différence entre les déficits en plusieurs stimulines et les déficits isolés en STH.

DATE DU DEBUT DU RETARD DE CROISSANCE :

Expérimentalement, la croissance post natale des jeunes rats hypophysectomisés très tôt après la naissance (EVANS et coll., COLLIP et coll.) se poursuit à un rythme très proche du rythme normal durant les premières semaines de la vie dans un délai qui, en équivalence biologique, s'assimile à un délai d'un à trois ans pour l'enfant humain (58).

Dans la série des 19 nanismes hypophysaires idiopathiques de WILKINS (1965), le retard de croissance n'est jamais noté avant la fin de la première année. Son installation est notée au cours de la 2^e année dans 4 cas, au cours de la 3^e année dans 2 cas, au cours de la 4^e année dans 4 cas, au cours de la 5^e année dans 7 cas, et même plus tardivement au delà de la 7^e année.

Dans la série de DE GENNES et ROYER (58) sur 18 nanismes hypophysaires idiopathiques, malgré des informations insuffisantes, le début du retard de croissance semble aussi relativement tardif.

Selon PRADER en 1967 (160) le ralentissement de la vitesse de croissance survient entre 3 mois et 2 ans, puis s'accroît progressivement.

Dans une série de SEIP et TRYGSTAD, 6 cas sur 12 débutent avant un an.

Dans la série de BRASEL, WILKINS et coll. en 1965 (17), sur 39 cas (sur 75) où des chiffres précis ont pu être obtenus :

- 15 (35,9 %) avant 1 an
- 5 (12,8 %) de 13 à 24 mois
- 10 (25,6 %) de 25 mois à 4 ans
- 10 (25,6 %) de 4 à 8 ans.

Dans la série de GOODMAN et coll. en 1968 (67) :

- 18 cas sur 35 : avant 1 an
- 6 cas : croissance normale jusqu'à 10 ans.

Les auteurs pensent que dans ces cas tardifs l'insuffisance en STH s'accroît progressivement pour devenir secondairement totale.

HUBBLE (79) constate les mêmes faits dans une série de 13 cas.

Selon Z LARON (in HUBBLE 114) il y aurait dans ce domaine une différence entre les insuffisances globales où le début du retard de croissance est souvent précoce avant la 1ère année, et les insuffisances isolées en STH où le début serait plus tardif.

Dans notre série de 24 nanismes hypophysaires idiopathiques avec retard statural nous n'avons malheureusement pas pu retrouver de façon constante des chiffres suffisamment précoces pour se faire une idée nette sur cette question.

Parmi 17 insuffisances de plus de deux stimulines le retard de croissance a été :

- dans 1 cas à 8 mois
- dans deux cas de 1 à 2 ans
- dans 4 cas de 2 à 4 ans
- dans 6 cas de 4 à 6 ans
- dans 3 cas de 6 à 10 ans
- dans 1 cas après 10 ans.

Mais malheureusement dans 16 cas on n'a pas de mensurations antérieures (sauf dans 5 cas la taille néo natale).

Dans 3 cas on a la notion certaine d'une installation secondaire du retard statural :

- un cas (n° 1) : taille normale à 11 mois
- 13 % à 5 ans.
- un cas (n° 4) où l'on a la certitude d'une cassure tardive de la courbe de croissance :
11 ans 11/12 - 2 %
13 ans 10/12 - 6 %
16 ans 5/12 - 11 %
- un cas (n° 12) : 6 ans taille normale
8 ans "petit"
14 ans 1/2 - 13 %

Parmi les 7 déficits purs en STH :

- un cas (n° 22) : 3 mois, - 12 % (taille de naissance normale)
- deux cas où les parents signalent que l'enfant "a toujours été plus petit que les enfants de son âge" mais où le retard n'a été mesuré qu'après 10 ans.
- 3 cas entre 5 et 8 ans
- 1 cas à 13 ans 1/2

Les seules conclusions que l'on puisse tirer de cette série dans ce domaine sont :

- la possibilité d'une installation du retard statural avant un an, aussi bien dans les déficits globaux que dans les déficits isolés en STH ;
- la possibilité à l'inverse d'un début tardif vrai.

En ce qui concerne L'INTENSITE DU RETARD STATURAL, il ressort de cette série que, quand il existe, il est toujours franc et indiscutable.

Parmi les 24 insuffisances hypophysaires avec retard statural de notre série :

- Tous ont un déficit statural supérieur à - 10 %.
- 4 entre -10 et -15 %
- 8 entre -15 et -20 %
- 11 entre -20 et -30 %
- 1 supérieur à -30 % (-35 % cas n° 15).

Le profil de la courbe de croissance est pour de nombreux auteurs un élément diagnostique important quand il met en évidence un ralentissement de la vitesse de croissance avec accroissement progressif du déficit statural. (HUBBLE 79 - JOB et SIGOMENKO 90).

Sur notre série de 24 insuffisances hypophysaires avec retard statural :

- on a nettement la notion d'un déficit croissant en % dans 12 cas.
- Dans 4 cas il semble, qu'une fois installé, le déficit soit relativement stable.
- Dans les 8 autres cas, on a trop peu de chiffres pour se faire une idée précise.

Il n'y a pas dans ce domaine de différence nette entre les insuffisances en plusieurs stimulines et les insuffisances pures en STH.

Dans tous ces 24 cas la vitesse de croissance est nettement anormale : toujours inférieure à 4 cm par an.

L'aggravation progressive du déficit statural semble donc être un signe clinique fréquent dans les insuffisances hypophysaires idiopathiques, mais non obligatoire pour évoquer le diagnostic.

Chez deux malades de notre série, (cas n° 3 et 16) il n'existe pas de retard statural, alors que les explorations biologiques ont révélé une insuffisance hypophysaire, y compris une insuffisance en hormone somatotrope : dans un cas (n° 3) insuffisance globale et dans l'autre insuffisance en STH et TSH.

La discussion des données de la littérature sur ces insuffisances somatotropes sans nanisme a été évoquée plus haut à propos du cas n° 3.

Ces deux malades prouvent que même chez l'enfant, l'absence de retard statural ne peut pas éliminer avec certitude une insuffisance hypophysaire.

Un autre symptôme révélateur des insuffisances hypophysaires de l'enfant est l'existence d'accès hypoglycémiques spontanés. Z LARON (114) signale cette possibilité aussi bien pour les insuffisances globales que pour les insuffisances somatotropes isolées.

Dans leur série, GOODMAN, GRUMBACH et KAPLAN (67) citent le cas d'un malade présentant des accès hypoglycémiques spontanés ayant entraîné des séquelles neurologiques puis la mort dans le cadre d'un panhypopituitarisme idiopathique.

BRASEL et WILKINS (17) sur leur série de 45 insuffisances hypophysaires idiopathiques avec déficit en STH isolé ou non, citent un cas avec hypoglycémie sévère récidivante.

Parmi les 26 cas de DE GENNES et ROYER (58) aucun accident hypoglycémique n'a pu être relevé de façon certaine.

NADLER (139) et WILBER (246) ont publié des observations avec accès hypoglycémiques et déficit isolé en STH.

Dans notre série de 19 insuffisances en plusieurs stimulines et de 7 insuffisances somatotropes isolées, nous n'avons retrouvé aucun accès hypoglycémique ayant une traduction clinique manifeste, bien que, et nous y reviendrons, des taux bas de glycémie à jeun et une hypersensibilité à l'insuline soient retrouvés dans de nombreux cas.

A la lumière de ces faits, il, semble que les accès cliniques spontannés de l'hypoglycémie soient rares au cours des insuffisances hypophysaires idiopathiques de l'enfant.

Un de nos cas (n° 27) s'est par contre présenté sous l'aspect d'une hypoglycémie sévère, récidivante, à révélation précoce dans les premiers mois de la vie.

L'exploration endocrinologique a montré qu'il s'agissait d'une insuffisance corticotrope isolée, sans retard statural, avec des fonctions somatotrope et thyroïdienne normales.

L'insuffisance corticotrope isolée est une affection rare. La plupart des malades décrits sont des adultes (142 - 248 - 150).

Quelques cas ont été décrits chez l'enfant (27 - 80)

Dans tous les cas décrits l'hypoglycémie récidivante sévère est le symptôme majeur.

Notre malade a présenté son premier accès hypoglycémique prouvé à 10 mois, après plusieurs épisodes convulsifs inexpliqués. D'autres épisodes identiques sont survenus les années suivantes. Les hypoglycémies répétées ont entraîné des séquelles mentales (quotient intellectuel = 84).

Un autre problème clinique important est de savoir s'il existe un ensemble morphologique évocateur constant permettant un dépistage facile de l'insuffisance hypophysaire devant un retard statural.

La cotation morphologique de nos malades, selon les critères préalablement décrits, montre que :

1) Parmi les 19 déficits d'au moins deux stimulines :

- 7 ont été cotés +++

- 9 ont été cotés ++

dans 16 cas sur 19 la seule inspection suffisait donc à évoquer fortement le diagnostic.

- 2 ont été cotés +

- et un 0

Un (n°3) avait un aspect du visage évocateur d'hypopituitarisme mais un aspect acromégaloïde des extrémités.

Un (n° 15) avait été primitivement étiqueté "nanisme à nez camus".

Un (n° 16) était très atypique, sans nanisme et sans aucun signe morphologique évocateur.

2) Parmi les 7 insuffisances somatotropes isolées :

- 2 +++

- 1 ++

- 1 + (primitivement étiqueté nanisme à nez camus)

- et 3 : 0

donc seulement 3 sur 7 avec morphologie nettement évocatrice.

Il ressort donc de cette série que les signes morphologiques antérieurement décrits sont inconstants et que leur absence n'élimine absolument pas le diagnostic.

Par ailleurs il semble bien que la morphologie soit beaucoup plus souvent évocatrice dans les déficits en plusieurs stimulines que dans les déficits isolés en STH.

Dans ce dernier groupe, la morphologie est très variable. Le signe le plus fidèle (dans notre série) paraît être l'adiposité du tronc.

Il est donc net que l'aspect morphologique ne suffit pas toujours à différencier les nanismes par insuffisance somatotrope des nanismes dits "essentiels".

Seule l'exploration endocrinologique permet d'affirmer ou de rejeter l'insuffisance somatotrope et de poser ou non l'indication d'un traitement par l'hormone de croissance humaine.

En ce qui concerne la macroskélie relative, classique dans le nanisme hypophysaire, l'étude des rapports $\frac{I}{S}$ de nos malades montre qu'elle est très inconstante : ce rapport n'est nettement augmenté que dans 4 cas sur 27.

L'étude du rapport $\frac{AS}{AC}$ confirme l'importance du retard statural :

- il est inférieur à 0,50 dans 10 cas,
- compris entre 0,50 et 0,75 dans 15 cas.

Il réalise un index commode pour apprécier l'importance du déficit et son évolution en particulier dans la surveillance d'une éventuelle thérapeutique.

L'étude du rapport $\frac{AO}{AS}$ montre dans notre série :

- 1) qu'il est assez variable au cours des déficits en plusieurs stimulines avec déficit thyroïdienne, mais le plus souvent inférieur à 1 (11 cas sur 18).
- 2) qu'il est toujours supérieur ou égal à 1 dans les insuffisances hypophysaires sans insuffisance thyroïdienne.

Ceci confirme la notion (79 - 58) connue qu'un âge osseux inférieur à l'âge statural au cours d'une insuffisance hypophysaire évoque l'existence d'un déficit thyroïdienne.

Dans nos 7 insuffisances somatotropes isolées et dans l'insuffisance en STH et ACTH (cas n° 19), l'âge osseux est compris entre l'âge statural et l'âge chronologique.

La surveillance de ce rapport prend évidemment une grande importance dans la surveillance du traitement en particulier par les anabolisants ; nous y reviendrons.

2 e C H A P I T R E

DISCUSSION DES ELEMENTS BIOLOGIQUES
(EXPLORATIONS ENDOCRINIENNES)

EXPLORATION DE LA FONCTION SOMATOTROPE

Le dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance a permis d'étudier la fonction somatotrope de l'hypophyse chez l'enfant présentant un retard de croissance.

La concentration plasmatique de l'hormone de croissance mesurée dans des échantillons prélevés au hasard ne peut refléter la capacité fonctionnelle de l'hypophyse.

De là sont nés des test de stimulation de la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance.

Le premier en date décrit par ROTH et coll. (193) est celui de la stimulation par l'hypoglycémie induite par l'insuline.

Par la suite KNOFF et coll. (103), MERIMEE et coll. (129) ont montré que l'arginine stimule la libération de l'hormone de croissance par l'hypophyse.

Tous les 27 malades de notre série ont subi au moins une épreuve à l'insuline.

Vingt d'entre eux ont subi en outre une épreuve à l'arginine.

Cinq d'entre eux ont subi en outre une épreuve au glucose.

EPREUVES A L'INSULINE : (31 - 50 - 52 - 74 - 96 - 99 - 101 - 106 - 146 - 153 - 172 - 186 - 193 - 195 - 220 - 234 - 250 - 251).

La technique et le protocole des épreuves ont été exposés antérieurement.

La comparaison des résultats des épreuves à l'insuline dans le même laboratoire ont été publiés de façon comparative chez des sujets normaux et des insuffisants hypophysaires par J.C. JOB, P. SIZONENKO et A. ROSSIER (87) et (212).

Les normes utilisées en fonction des résultats de ces études ont été exposées au début de ce travail.

Etude des variations de la glycémie

Dans la série de J.C. JOB, P. SIZONENKO, R. MICHEL et A. ROSSIER (87), il n'a pas été constaté de corrélation constante entre l'élévation de la STH circulante à la 60e minute et l'importance de l'hypoglycémie induite par l'insuline. Il ne leur semble donc pas possible d'exiger, comme le suggère SOYKA (216) et FRASIER (52) un abaissement glycémique d'au moins 50 % pour que l'épreuve explore de façon valable l'aptitude de l'hypophyse à libérer de la STH. KAPLAN et coll. (101) constatent le même fait. Les auteurs pensent, en outre, qu'il est probable que le facteur déclenchant de la libération de STH par l'hypophyse ne soit pas tant l'hypoglycémie que la diminution du glucose cellulaire dans l'hypothalamus. Expérimentalement, on obtient une élévation de la STH circulante en provoquant par du désoxyglucose une hypoglycémie sans hypoglycémie.

Sur ce plan, on constate dans notre série que l'on a obtenu un abaissement glycémique d'au moins 50 % dans 24 cas sur 31 épreuves.

Le maximum d'hypoglycémie survient selon un horaire variable selon les cas :

- à 15 minutes dans 10 cas
- à 30 minutes dans 12 cas
- à 60 minutes dans 8 cas
- à 90 minutes dans 1 cas.

Le maximum d'hypoglycémie survient bien, comme c'est habituel, le plus souvent à la 30e minute après l'injection d'insuline.

Glycémie au temps 0 (ou - 40') :

Dans 2 cas la glycémie de base est inférieure à 0,50 g/l (contre 7 sur 35 dans la série de GOODMAN et coll.).

- cas n° 27 : 0,42 g/l - malade porteur d'un déficit isolé en ACTH responsable d'accès hypoglycémiques.

- Par contre dans le cas n° 10 (déficit global) où la glycémie de base est à 0,36 g/l, l'interrogatoire ne retrouve aucun épisode aigu pouvant faire évoquer une hypoglycémie.

Glycémie au temps 90' :

Chez les sujets normaux la glycémie revient au taux de base entre la 90e et la 120e minute.

Classiquement au cours des hypopituitarismes on observe une absence ou une lenteur de remontée de la glycémie attribué aux déficits corticotrope et somatotrope.

Dans la série de 35 hypopituitarismes idiopathiques de GOODMAN et coll. (67) comportant 16 déficits isolés en STH et 19 déficits de plusieurs stimulines :

- 8/15 déficits isolés en STH ont une mauvaise correction de l'hypoglycémie insulínique.
- 4 sur 7 déficits en STH + TSH
- 3 sur 4 déficits en STH + ACTH
- 7 sur 8 déficits globaux.

Selon ces auteurs, sont considérés comme ayant une mauvaise réaction à l'hypoglycémie, les sujets dont la glycémie à la 90e minute est de plus de 0,15 g/l inférieure à la glycémie de base.

Selon ces normes, dans notre série, ont une mauvaise réponse à l'hypoglycémie :

- 10/14 des déficits globaux
- 2/4 des déficits en STH + TSH
- 1/1 déficit en STH + ACTH
- 4/7 déficits purs en STH
- 1/1 déficit pu en ACTH.

On ne peut donc pas sur ces chiffres distinguer la part respective dans ce domaine des déficits en STH et en ACTH.

Mais ceci confirme que le déficit en STH isolé peut être responsable de cette mauvaise réactivité à l'hypoglycémie.

Selon GOODMAN et coll. ce trouble disparaît sous traitement par l'hormone de croissance humaine. Nous n'avons pas eu la possibilité de vérifier ce fait dans notre série.

Notre série confirme donc cette notion classique de la valeur évocatrice de l'absence de remontée de la glycémie après test à l'insuline en faveur d'un hypopituitarisme (globalement 18 cas/27).

Ceci n'est cependant qu'un élément d'orientation manquant dans 9 cas sur 27 authentiques hypopituitarismes et qui peut se rencontrer dans des nanismes non hypophysaires. Le pourcentage d'erreur empêche de l'utiliser isolément comme test de dépistage.

Parmi ces 18 malades dont la glycémie reste basse à 90' :

- elle est inférieure à 0,40 g/l dans 6 cas ;
- il est survenu des signes cliniques imposant une injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique dans 2 cas ;
- la glycémie s'est abaissée au dessous de 0,20 g/l à un moment quelconque de l'épreuve dans 7 cas.

C'est dire que l'épreuve à l'insuline nécessite absolument une surveillance permanente et rigoureuse par un médecin, avec un abord veineux maintenu en permanence pour pouvoir dès que le moindre signe clinique apparaît injecter du sérum glucosé hypertonique.

Dans le cas n° 27, l'existence d'antécédents hypoglycémiques spontanés a fait utiliser une dose d'insuline de 0,05 u/kg ; il est cependant survenu à la 60e minute un malaise imposant l'arrêt de l'épreuve et l'injection de sérum glucosé hypertonique.

Variations des taux d'hormone de croissance circulante

Les normes selon la technique de dosage du laboratoire ont été exposées au début de ce travail.

Ont été considérés comme certainement pathologiques les taux inférieurs

- à 10 ng/ml en double anticorps (D.A.)
- à 3 ng/ml en chromato électrophorèse (E.)

Ont été considérés comme douteux les taux compris :

- entre 10 et 14 ng/ml en D.A.
- entre 3 et 6 ng/ml en E.

Ont été considérés comme normaux les taux supérieurs :

- à 14 ng/ml en D.A.
- à 6 ng/ml en E.

L'utilisation de normes établies par chaque laboratoire selon sa propre technique sur des sujets normaux s'impose devant la variabilité des normes selon les auteurs.

Chez les sujets normaux, selon J.C. JOB et coll. (89) l'augmentation maxima du taux de STH au cours de l'épreuve à l'insuline est observée tantôt à la 60e minute, tantôt dès la 30e mais elle se maintient alors de façon significative à la 60e minute.

Selon Z. LARON (in HUBBLE 114) le pic survient bien effectivement le plus souvent à la 60e minute, mais peut survenir à n'importe quel moment entre 30 et 90'.

On peut donc regretter que dans notre série, dans 17 cas sur 31 épreuves, la STH ait été dosée seulement aux temps 0 et 60'

Dans notre série de 27 hypopituitarismes idiopathiques.

1) Dans les 14 cas de déficits globaux tous les taux de STH mesurés sont dans la zone pathologique sauf les deux dosages à 0 et 30 mn du cas n° 3 qui sont dans la zone douteuse.

Dans 12 cas on n'observe aucune élévation des taux.

Dans 2 cas on observe à la 30e minute un taux supérieur au taux de base mais restant pathologique (n° 8 et 14).

2°) Dans les 4 déficits en STH et TSH et le déficit en STH et ACTH : tous les taux mesurés sont pathologiques et on n'observe aucune élévation par rapport au taux de base.

Dans un seul cas (n° 18) on trouve un taux proche des taux douteux 9,3 ng/ml au temps zéro.

3°) Parmi les 7 déficits purs en STH : tous les taux mesurés sont pathologiques sauf un où le taux à 60' est en électrophorèse dans la zone douteuse 5 ng/ml (cas n° 25).

Dans 5 cas aucune élévation des taux malgré une hypoglycémie insulinique franche.

Dans un cas (outre le cas n° 25 déjà cité) on observe une faible augmentation : cas n° 24 0' 2,9 ng/ml (DA)

30' 4,5 ng/ml soit un taux nettement pathologique

Dans un cas (n° 23) le taux de base est proche de la zone douteuse : 9,5 ng/ml.

4) Dans le cas n° 27 (déficit pur en ACTH) tous les taux mesurés sont normaux.

Le taux de base est élevé (supérieur à 24 ng/ml) et on n'observe pas d'élévation à l'hypoglycémie.

Le taux bas de la glycémie de base (0,40 g/l) explique peut être le taux de base élevé de STH.

D'une façon globale on constate donc que sur nos 27 sujets :

- un a des taux normaux (n° 27)
- deux ont un ou deux taux dans la zone douteuse (n° 3 et 25)
- deux ont un taux proche de la zone douteuse (n° 18 et 23)
- les 22 autres ont des taux tous pathologiques.

Dans 3 cas (N° 11, 16 et 17) où coexistent un déficit en STH et un déficit en TSH, deux tests à l'insuline ont été effectués l'un sans traitement, l'autre sous traitement substitutif thyroïdien.

Dans les 3 cas, les taux sous traitement restent pathologiques.

On peut donc éliminer une insuffisance somatotrope secondaire à l'insuffisance thyroïdienne comme cela a été décrit par CHESTER (25), FINCK (44) et JOB (91).

EPREUVE A L'INSULINE : I (Déficits Globaux)

N°	Age	GLYCEMIE						S T H					Technique
		-40'	0'	15'	30'	60'	90'	-40'	0'	30'	60'	90'	
1	17 8/12		0,65	0,21	0,35	0,35	0,50		4,2		2,3		DA
2	14 6/12		0,74	0,30	0,30	0,28	0,37		3,2		3,6		DA
3	18		0,80	0,57	0,21	0,30	0,41		5,6		5		E
4	20 7/12		0,88	0,32	0,40	0,32	0,42		2,6		2,5		DA
	21	0,65	0,85		0,45	0,50	0,70	1,6	1,1	1	1,3	1,8	DA
5	18 6/12		0,90	0,60	0,60	0,55	0,75		1,3		1,3		E
6	18		0,80	0,25	0,40	0,60	0,72		8,8		8,5		DA
7	8 2/12		0,55	0,37	0,32	0,37	0,45		3,6		1,4		DA
8	11 4/12	0,94	0,77		0,26	0,41	0,38	3,7	4,5	6,5	2,2	2,4	DA
9	8 9/12		0,79	0,48	0,31	0,38	0,55		2		1,7		DA
10	8 11/12		0,36	0,20	0,18	0,18	75' malaise 0,18		1,9	1,9	2	75' 1,7	DA
11	9 1/12 sans Tt.		0,65	0,16	0,30	0,53	0,60		1,3		1,3		E
	9 2/12 après cynomel		0,74	0,26	0,78	0,69	0,48		1,3		1,3		E
12	16 10/12	0,74	0,80		0,34	0,31	0,40	1,8	1,4	1,6	3,8	2,2	DA
13	11	?	0,61	0,58	0,18	0,30	0,30	1,3	2,2	1,4	0,9	3,4	DA
14	12 2/12	?	0,63		0,16	0,42	0,48	7,8	3,4	5,7	2	5,2	DA

EPREUVE A L'INSULINE : II

N°	Age	GLYCEMIE					S T H					Technique	
		-40'	0'	15'	30'	60'	90'	-40'	0'	30'	60'		90'
DEFICITS S T H + T S H													
15	5 5/12		0,50		0,29	0,25	0,33		2,2		2,1		DA
16	5 A sans Tt		0,68	0,32	0,37	0,46	0,70		3,4	3,6		3	E
	5 10/12 sous E.T		0,78	0,85	0,88	0,88	0,80		1,8		1,3	1,3	E
17	12 2/12 sans Tt		0,74		0,45	0,43	0,57		3,7	1	1	1,3	E
	13 4/12 sous T3		0,83	0,27	0,41	0,47	0,65		3,4		1,4		DA
18	11 10/12	0,90	0,80		0,48	0,62	0,76	4	9,3	7,7	5,5	7,6	DA
DEFICITS S T H + A C T H													
19	13 6/12		0,76	0,15	0,32	0,43	0,57		1,8		1,1		DA
DEFICITS S T H PURS													
20	18 5/12		0,65	0,49	0,22	0,43	0,70		3,6	3,2	3,2		DA
21	15 2/12		0,78	0,39	0,41	0,34	0,45		1,3		1,3		E
22	17 mois		0,70		0,21	0,30	0,40		1,6		2,2		DA
23	8 10/12		0,80	0,20	0,40	0,47	0,53		9,5		2,6		DA
24	16 10/12		0,96	1,05	0,31	0,39	0,47		2,9	4,5	1,9		DA
25	13 10/12		0,83	0,45	0,56	0,56	0,88		2,2		5		E
26	12 8/12		0,87		0,62	0,15	0,83		2,1	1,4	1,4		DA
DEFICIT A C T H PUR													
27	4		0,42		0,37	0,05 ma- laise			>24	1,3	16,9		DA

EPREUVES A L'ARGININE : (96 - 103 - 129 - 130 - 133 - 145 - 146 - 153 - 172 - 187 - 192 - 230 - 250 - 251)

Contrairement aux épreuves à l'insuline, seulement 20 de nos 27 malades ont subi une épreuve à l'arginine.

KNOFF R.W., CONN J.W. et coll. en 1965 (103) ont montré que l'injection intra-veineuse d'acides aminés entraînait une sécrétion d'insuline et de STH. L'arginine s'est révélé être le plus actif.

MERIMEE T.J. et coll. en 1965 (129) ont étudié cette libération du STH sous l'influence d'une perfusion d'arginine.

Chez les sujets normaux, la perfusion d'arginine entraîne une sécrétion d'hormone de croissance dont le taux s'élève dans les 30 minutes qui suivent le début de la perfusion, pour atteindre un maximum vers la 60e minute et décroître ensuite.

Cette élévation du taux de STH paraît indépendante des variations de la glycémie (129) :

- discrète augmentation d'abord due à l'incorporation de l'acide aminé dans la néoglycogénèse hépatique, maximum vers la 30e minute.
- puis baisse progressive jusqu'à la 90e minute.
- puis retour au taux de base vers 120 mn.

MERIMEE et coll. 1965 (129) ont montré chez l'adulte que la réponse était plus intense chez la femme que chez l'homme.

Sous oestrogènes, la réponse de l'homme adulte devient identique à celle de la femme.

Chez l'enfant, ROOT et coll. (187) dans une série de 10 garçons constatent 4 réponses faibles dont deux sont corrigées par l'administration de diethylstilboestrol, mais les taux moyens constatés au cours des épreuves chez les garçons ne sont pas significativement différents des valeurs moyennes observées chez les filles.

Dans la série de 18 enfants normaux présentés par PC. SIZONENKO et JC JOB (212), 4 sont de sexe féminin et n'ont pas montré de réponse plus élevée que les 14 enfants de sexe masculin.

Tous ces sujets ont présenté un taux de STH supérieur à 6 ng/ml (en chromato électrophorèse) à un temps quelconque de l'épreuve sauf un (maximum 4,9 ng/ml).

Evolution de la glycémie :

Dans 18 cas sur 20 on constate comme précédemment décrit une discrète augmentation de la glycémie avec maximum à 30 mn puis discrète diminution.

- Dans un cas le maximum survient à la 60e minute (n° 27).
- Dans un cas (n° 17) on n'observe pas d'augmentation.

Il ne paraît donc pas y avoir de différence nette dans ce domaine entre les sujets normaux et les hypopituitarismes.

Taux d'hormone de croissance :

1) Parmi les 9 épreuves du groupe des déficits globaux, tous les taux sont pathologiques.

Dans 7 cas on observe une discrète élévation des taux de STH, maxima à la 60e minute mais tous dans la zone pathologique.

Le taux maximum atteint (N° 14) est de 8,4 ng/ml à 60'.

2) Parmi les 4 déficits en STH + TSH, tous les taux sont pathologiques.

- Dans un cas (n° 17) on observe une discrète élévation maxima à 60' (7,4 ng/ml)

- Dans un cas (n° 18) le taux de base est proche de la zone douteuse (9,2 ng/ml).

3) Parmi les 6 déficits purs en STH ayant subi une épreuve à l'insuline :

- Dans 4 cas tous les taux sont pathologiques

- Dans un seul de ces 4 cas (n° 21) on observe une discrète augmentation avec un maximum à 60' (5,9 ng/ml)

- Dans deux cas, un au moins des taux est dans la zone douteuse :

- n° 23 : 13,5 ng/ml à 60'

- 13,8 ng/ml à 90'

- n° 24 : 13,2 ng/ml à 30'

4) Dans le cas n° 27, les taux à 60, 90 et 120' sont normaux (supérieurs à 24 ng/ml).

EPREUVES A L'ARGININE

N°	Age	GLYCEMIE						S. T. H.						Tech nique
		-40'	0'	30'	60'	90'	120'	-40'	0'	30'	60'	90'	120'	
DEFICITS GLOBAUX														
2	146/12		0,78	0,97	0,56	0,69			2,4	2,6	3,2	4,7		DA
3	18		0,73	0,82	0,84	0,86			1,5	1,6	1,7			DA
8		0,75	0,85	0,95	0,69	0,75		3,4	4,8	4,8	6,1	5,5		DA
9	8 9/12		0,77	0,85	0,61	0,65			1,7	1,8	5,2	3,5		DA
10	8 11/12		0,59	0,68	0,55	0,30			2,8	3,6	4,4	4,2		DA
11	9 1/12		?	1,07	?	?			1,7		1,3	2		E
12	16 10/2	0,85	0,85	1,30	0,95	0,70		1	0,9	2,2	6	1,5		DA
13	11	0,60	0,65	1	0,87	0,58		2	1,8	3,1	6,9	3		DA
14	12 2/12	0,68	0,60	0,77	0,43	0,60		3,9	5,3	5,6	8,4	6,9		DA
DEFICITS S T H + T S H														
15	5 5/12		0,58	?	0,54	0,52			2,7	2,2	2,6			DA
16	5 10/12		0,93	2,35	1	0,75			≤1,3	≤1,3	≤1,3	≤1,3		E
17	13 4/12		0,84	0,74	0,74	0,68			4,9	3,7	7,4	6,7		DA
18	11 10/12	1	1,10	1,40	1,30	1,20		4,2	9,2	4,5	7,4	4,2		DA
DEFICITS S T H PURS														
20	17		0,78	1	0,72	0,78			3	3,1	3,6	4,1		DA
21	15 2/12		0,78	1,24	1,02	0,93			2,6	2,7	5,9	3,3		DA
22	5 5/12	0,55	0,62	0,77	0,85	0,77		1,5	1,7	2,2	1,4	1,2		DA
23	8 10/12		0,75	0,93	0,69	0,66			6,7	7,8	13,5	13,8		DA
24	16 10/12		0,83	1,11	0,90	0,73			3,6	13,2	9,7	9,3		DA
26	12 8/12		0,81	1,08	0,96	0,90			1,9	1,6	1,7	1,5		DA
DEFICIT A C T H PUR														
27	4		0,72	0,72	1,40	1,02	0,82		9,4	8,7	24	24	24	DA

EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE (83 - 96 - 191 - 219)

5 malades ont subi outre une épreuve à l'insuline et une épreuve à l'arginine, une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale avec dosage de l'hormone de croissance aux temps 0, 1 H, 2 H, 3 H, 4 H, 5 H.

Ce test a pour but d'apprécier l'élévation de la STH secondaire à la chute glycémique qui suit l'élévation initiale du glucose.

L'horaire de l'élévation de l'hormone de croissance est apparue très variable d'un sujet à l'autre et le pic de STH est parfois précoce (1 H 30 ou 2 H) et risque donc d'être méconnu en cas de prélèvements insuffisamment nombreux.

En règle le pic de STH survient chez les sujets normaux vers la 3e ou 4e heure de l'épreuve.

HUNTER et coll. (83) proposent ce test comme test de dépistage : hyperglycémie provoquée orale et mesure de la STH à 3 H 30 et 4 H. Seuls les malades ayant des taux bas à ce test sont explorés plus à fond.

Dosages de la STH au cours de ces épreuves :

1) Deux déficits globaux ont subi ce test (n° 12 et 14). Dans les deux cas tous les taux mesurés sont pathologiques sans pic net.

2) Un déficit en STH + TSH (n° 18) :

Tous ses taux sauf un sont pathologiques. On observe à 4 H un pic atteignant la zone douteuse (10,6 ng/ml).

3) Un déficit en STH pur (n° 26) :

Tous les taux sont pathologiques sans pic de concentration.

4) N° 27 (déficit en ACTH pur) : épreuve normale avec un taux de base élevé (21 ng/ml) et un pic de concentration à la 4e heure (supérieur à 24 ng/ml).

Le profil des chiffres de la glycémie dans ces cinq courbes d'hyperglycémie provoquée orale est sensiblement normale.

Dans aucun cas, et même dans le cas n° 27 très sujet aux accès hypoglycémiques, il n'est survenu d'incident clinique.

Le taux de glycémie le plus bas observé est de 0,38 g/l (sujet n° 27).

ÉPREUVES D'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE POUR DOSAGE DE S T H

N°	Groupe	Age	GLYCÉMIE										S T H					Technique
			0'	30'	60'	90'	2 H	3 H	4 H	5 H	0'	60'	2H	3H	4H	5H		
12	Déficit global	16 10/12	0,75	1,28	1,22	1,15	0,91	0,78	0,91	1,05	1,6	1,8	1,8	2,7	3,	4	DA	
14	d°	12 2/12	0,71	1,04	0,83	0,79	0,67	0,62	0,79	?	4,3	4,9	5,6	5,5	3,7	3,8	DA	
18	STH + TSH	11 10/12	0,90	1,45	1,70	1,60	1,60	1,60	1,50	0,95	5,	4,5	3,9	4,9	10,6	5,2	DA	
26	STH PUR	12 8/12	0,77	0,98	1,14		1,18	1,17	1,13	1,09	2,4	1,6	1	1,4	1,5	1,3	DA	
27	ACTH PUR	4	0,63	0,97	1	1,20	0,68	0,38	?	?	21	14,6	9,5	6	>24	>24	DA	

Si l'on cote les résultats des épreuves d'exploration de la fonction somatotrope selon la grille suivante :

- ++ : au moins une épreuve à l'insuline et une épreuve à l'arginine, les deux ne montrant que des taux pathologiques ;
- + : une seule épreuve pratiquée, tous les taux étant pathologiques ;
- + : au moins un taux dans la zone douteuse ;
- 0 : épreuves normales.

On trouve parmi nos 27 observations :

- déficit STH ++ dans 15 cas (n° 2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22 et 26).
- + dans 6 cas (n° 1, 4, 5, 6, 7 et 19).
- + dans 5 cas (n° 3, 18, 23, 24 et 25).
- 0 dans 1 cas (n° 27).

Si l'on compare cette cotation à la cotation clinique (morphologique), on constate :

- 1) Aucun parallélisme pour les observations 15 à 27 (déficits en 1 ou 2 stimulines).
- 2) Par contre un fait troublant qui est peut être une coïncidence :

Sur les 14 déficits "globaux", un seul (n° 3) est morphologiquement atypique (pas de nanisme, extrémités acromégaloïdes) ; ce même n° 3 est aussi le seul à être biologiquement coté + (- un taux "douteux" à l'insuline, - taux tous pathologiques à l'arginine).

COMPARAISON DE CES EPREUVES ENTRE ELLES ET ESSAI DE CLASSIFICATION DES DEFICITS EN STH OBSERVES

Comme on l'a vu au chapitre clinique, aucun signe clinique ne permet avec certitude le dépistage du déficit somatotrope en présence d'un retard de croissance, donc, et c'est là l'important, l'indication ou non d'un traitement par l'hormone de croissance humaine.

Seul le dosage de la STH permet donc d'affirmer ce déficit et doit être systématiquement pratiqué devant tout retard statural important.

C'est donc sur le dosage de l'hormone de croissance que repose le diagnostic. Malheureusement dans l'état actuel des techniques, cette affirmation est gênée par l'absence de strictes limites de normalité.

D'une part, comme nous l'avons déjà signalé, chaque laboratoire doit établir ses propres normes.

D'autre part il est maintenant bien établi que les taux de STH sont très variables selon les individus et pour un même sujet selon les circonstances.

Les taux à jeun sont très variables chez l'enfant (24 - 54 - 90 - 219), et ces taux peuvent augmenter notamment sous l'effet de l'agitation, de l'émotion ou de la ponction veineuse (69 - 82).

La réponse de la STH à l'insuline et à l'arginine est le plus souvent de degré comparable, quoique en moyenne un peu plus élevée avec l'arginine (95 - 145 - 212).

Mais certains enfants présumés normaux ne répondent qu'à l'une des deux épreuves (54 - 172 - 187 - 212 - 250).

Dans notre série, si l'on compare le résultat des épreuves à l'insuline et à l'arginine pratiquées chez le même sujet, on constate si l'on considère le taux maximum atteint quelque soit son horaire :

. Dans 17 cas sur les 20 malades ayant subi les deux épreuves les taux sont pathologiques aux deux épreuves avec cependant la nuance suivante :

- dans 7 cas la réponse à l'arginine est légèrement plus intense que la réponse à l'insuline bien que tous les taux restent pathologiques (cas n° 9, 10, 12, 13, 14, 17, 21).

- dans un cas la réponse à l'insuline atteint la zone douteuse alors que les taux sous arginine sont très bas (n° 3) ; à noter cependant que les deux épreuves ont été dosées selon une technique différente.

- Dans deux cas la réponse à l'arginine atteint la zone douteuse alors que tous les taux sous insuline sont pathologiques :

. n° 24

. n° 23 (où il faut cependant noter que ~~un~~ taux sous insuline est proche de la zone douteuse).

On constate donc dans notre série une réponse un peu plus intense à l'arginine qu'à l'insuline.

Epreuves d'hyperglycémie provoquée :

Dans 4 cas le résultat est très comparable aux taux obtenus sous insuline et sous arginine, c'est à dire tous pathologiques.

Dans un cas (n° 18) on trouve un taux dans la zone douteuse alors que les taux étaient tous pathologiques sous insuline et sous arginine (mais avec à ces deux épreuves un taux proche de la zone douteuse).

	n° des sujets ayant un taux au moins dans la zone douteuse	n° des sujets ayant un taux proche de la zone douteuse	Taux tous pathologiques mais avec discret pic	Taux tous pathologiques sans pic	Epreuve normale
Epreuves à l'insuline	3		8 - 14	1 - 2 - 4 - 5 - 6 - 7 - 9 - 10 - 11 - 12 - 13	
		18		15 - 16 - 17 - 18	
				19	
	25	23	24	20 - 21 - 22 - 23	
					27
Epreuves à l'arginine			2 - 8 - 9 - 10 - 12 - 13 14	3 - 11	
		18	17	15 - 16 - 18	
	23 - 24		21	20 - 22 - 26	
Hyper glycémie provoquée					27
				12 - 14	
	18				
				26	
					27

Epreuve thérapeutique courte (Test de PRADER)

La rareté de l'hormone de croissance humaine ne permet pas, dans les cas où l'insuffisance somatotrope n'est pas certaine, de pratiquer un test thérapeutique par l'HGH pendant trois à six mois - A. PRADER a proposé une épreuve courte (159 - 160 - 162) de bilan de l'azote sous administration parentérale d'hormone de croissance humaine. Avec une injection quotidienne de 2 mg d'HGH pendant 5 jours, sous un régime protidique fixe, on obtient une diminution de l'azote urinaire, d'ordinaire plus importante chez les insuffisants hypophysaires que chez les témoins, mais se situant parfois à des valeurs intermédiaires qui n'autorisent aucune conclusion.

D'autres auteurs ont repris cette méthode avec une dose plus forte (10 mg/j/3 jours) : BROWN (19

HUBBLE (78)

MELVIN et coll. (128)

mais apparemment sans obtenir une meilleure délimitation entre les sujets normaux et les hypopituitarismes qu'avec la dose de 2 mg/j (PRADER 160). Une meilleure délimitation serait peut être obtenue en exprimant la rétention d'azote, non plus en valeur absolue, mais en pour cent de l'élimination azotée de la période témoin (162).

Mais même dans ce cas, la valeur de l'épreuve métabolique courte est discutable, et seul en définitive l'effet sur la croissance d'un traitement de plusieurs mois par l'hormone de croissance humaine paraît pleinement significatif (YOULTON - 251).

La technique et les normes que nous avons utilisées ont été exposées au début du présent travail.

Six de nos malades ont subi un test de PRADER selon ce protocole : observations n° 4, 11, 17, 22, 23 et 26.

Sur ces six tests :

1) Un seul se trouve pour les deux modes d'expression dans les chiffres des hypopituitarismes (n°26). Le résultat des dosages d'hormone de croissance a par ailleurs montré une insuffisance somatotrope certaine.

2) Un (n° 22) a donné un résultat se situant dans une zone intermédiaire, plus proche des hypopituitarismes dans le second mode d'expression que dans le premier.

Il s'agissait aux dosages d'hormone de croissance d'une insuffisance somatotrope complète qui s'est ensuite rélevée très sensible au traitement par l'HGH.

3) Dans 3 cas le résultat est à la limite inférieure de la zone normale (n° 4, 11 et 17) alors que les dosages de STH ont montré une insuffisance somatotrope certaine dans les trois cas, et que dans 2 cas (n° 4 et 11) le traitement par l'HGH a été efficace.

4) Enfin dans un cas (n° 23) le résultat est ininterprétable, l'élimination azotée sous HGH ayant été supérieure à celle de la période témoin, malgré un régime protidique fixe.

Notre série confirme donc les grandes difficultés que l'on rencontre dans l'interprétation de cette épreuve et son peu de valeur pour l'indication du traitement par l'hormone de croissance humaine.

On peut donc sur le plan de la fonction somatotrope distinguer parmi nos malades :

1) Un malade (n° 27) ayant 3 épreuves normales donc une fonction STH normale. Il s'agit, rappelons le, d'un déficit isolé en ACTH.

2) 21 malades n'ayant que des taux pathologiques à toutes les épreuves pratiquées et chez qui on peut donc affirmer l'insuffisance somatotrope.

3) 5 malades (n° 3, 18, 23, 24 et 25) ayant à au moins une épreuve, au moins un taux dans la zone douteuse.

Ces malades posent le difficile problème des déficits partiels ou dissociés en hormone de croissance.

Dans deux cas n° 18 et 23 on trouve aux deux épreuves des taux situés dans ou près de la zone douteuse.

Dans ces deux cas, l'association, d'emblée pour le n° 18, secondairement pour le n° 23, à d'autres signes déficitaires ante hypophysaires, authentifie l'hypopituitarisme.

C'est dans ces cas où les deux épreuves montrent des taux limites, que l'on est amené à parler de déficit partiel en hormone de croissance.

Certes l'existence de tels déficits partiels est considérée comme certaine par de nombreux auteurs, (54 - 88 - 90 - 93 - 114 - 145 - 153 - 171 - 220 - 250 - 251) et peut être affirmée, comme c'est le cas chez nos deux malades, quand un déficit en TSH ou en ACTH s'accocie au déficit partiel en STH (90 - 153).

Un autre de nos malades (n° 3) présente une absence de réponse à l'arginine et des taux douteux à l'épreuve à l'insuline. On peut regretter que l'épreuve à l'arginine n'ait pas été refaite après oestrogènes chez ce garçon. Dans deux cas de ROOT et coll. (187) une réponse faible à l'arginine s'est normalisée sous oestrogènes comme cela est connu chez l'adulte (129).

Dans un cas (n° 24) où il n'existe aucun autre déficit hypophysaire, le contexte clinique est très évocateur de nanisme hypophysaire.

Cependant, alors que l'épreuve à l'insuline est pathologique, on trouve à l'épreuve à l'arginine un taux situé dans la zone douteuse. On parle alors de déficit dissocié.

YOULTON et coll. (250), ROOT et coll. (187) pensent qu'une réponse à la limite inférieure de la normale à l'épreuve à l'arginine n'infirmes pas le diagnostic d'insufisance en STH si celui-ci est basé :

- sur une vitesse de croissance ralentie ;
- sur une absence d'élévation de la STH lors de l'épreuve à l'insuline à deux reprises ;
- et sur une accélération franche de la croissance lors de l'administration prolongée d'hormone de croissance humaine.

Toutes ces conditions ne sont pas remplies dans notre cas n° 24.

Dans le cas n° 25, la seule épreuve à l'insuline pratiquée a montré un taux de base bas (2,2 ng/ml en E) et un taux douteux à 60' (5 ng/ml en E).

Le ralentissement net de la vitesse de croissance et l'importance du retard statural rendent probable un déficit partiel en STH.

Toutes ces difficultés à affirmer le déficit somatotrope ne sont pas des discussions purement académiques, puisque c'est d'elles que dépend l'indication ou non du traitement par l'hormone de croissance humaine. La rareté de celle-ci ne permet pas de multiplier les traitements d'épreuve prolongés que seuls pourraient confirmer le déficit somatotrope.

Seule la mise au point d'une technique de mesure du taux de sécrétion de l'hormone de croissance pourrait régler ces problèmes.

Rappelons enfin que dans deux de nos cas déjà discutés au chapitre clinique (n° 3 et 16), il n'existe pas de retard stat^ural malgré une insuffisance en STH aux épreuves à l'insuline et à l'arginine.

Cependant il faut noter que dans le cas n° 3, les taux en STH à l'épreuve à l'insuline sont dans la zone douteuse alors qu'ils sont tous pathologiques à l'épreuve à l'arginine.

EXPLORATION DE LA FONCTION CORTICOTROPE

Les méthodes d'exploration et les normes utilisées ont été exposées au début de ce travail.

Rappelons que l'on a classé les malades sur ce plan en fonction des résultats de 3 tests (métopirone, volhardt et dosage du cortisol plasmatique à l'hypoglycémie insulinique) selon la grille suivante :

Déficit en ACTH : ++ quand tous les tests (au moins 2) pratiqués sont pathologiques.

+ quand un seul test a été fait et est pathologique.

± quand les résultats des différents tests sont dissociés.

0 quand tous les tests pratiqués sont normaux.

? quand aucun test n'a été pratiqué.

Sur nos 27 malades :

- 6 ont subi les 3 tests ;
- 15 ont subi un test à la métopirone et une épreuve de volhardt ;
- 1 a subi un test à la métopirone et une épreuve à l'insuline avec dosage du cortisol ;
- 2 ont subi seulement un ou plusieurs tests à la métopirone ;
- 1 a eu seulement une épreuve à l'insuline avec dosage du cortisol ;
- 2 n'ont eu aucun de ces 3 tests.

22 malades sur 27 ont donc subi au moins deux tests, explorant la fonction corticotrope.

Aucun de nos malades, ayant une réponse anormale à la métopirone, n'a subi de test à la lysine vasopressine pour essayer de distinguer un déficit hypothalamique ou hypophysaire. Aucun dosage d'ACTH n'a été pratiqué.

Sur le plan clinique

Dans 26 de nos 27 cas il n'a pas été observé de signes cliniques pouvant faire suspecter une insuffisance surrénale et en particulier pas de crise d'insuffisance surrénale aiguë. Il faut noter cependant que les explorations pénibles, et en particulier l'encéphalographie gazeuse, ont toujours été pratiquées sous hydrocortisone. Dans un cas (n° 4) est survenu, le lendemain de l'encéphalographie, une discrète poussée d'insuffisance surrénale.

L'absence de tout signe clinique lors des insuffisances corticotropes est signalée par tous les auteurs (17 - 58 - 67 - 114).

Le seul symptôme clinique pouvant être rapporté au déficit en ACTH est l'hypoglycémie. C'est le cas dans notre cas n° 27 de déficit pur en ACTH.

Z. LARON (in HUBBLE 114) signale la possibilité d'une fatiguabilité anormale et d'une difficulté à surmonter les stress.

GOODMAN et coll. rapportent au déficit en ACTH la pâleur fréquente des hypopituitarismes, mais signalent qu'elle peut exister en l'absence de déficit en ACTH.

Tous nos malades, bien que ne recevant aucun traitement corticoïde continu, sont porteurs d'une carte d'insuffisance surrénale indiquant les doses de corticoïdes à administrer en cas de stress.

Ionogrammes

La plupart de nos malades ont eu un ionogramme sanguin.

Tous sont normaux comme dans la série de DE GENNES et ROYER (58), de Z. LARON (in HUBBLE 114) et de BRASEL (17).

L'absence d'insuffisance minéralo-corticoïde explique parfaitement ce fait.

Taux de base des 17 hydroxy-stéroïdes urinaires de 24 heures :

Nous nous sommes référés aux normes par rapport à l'âge et au sexe, données par J.C. JOB in DEBRE - LELONG (35) p. 1634.

D'une façon globale, dans nos 27 observations, le taux de base des 170 H / 24 H est :

1) par rapport à l'âge chronologique :

- anormalement bas 19 fois ;
- à la limite inférieure de la normale 3 fois ;
- normal 5 fois.

2) par rapport à l'âge statural :

- anormalement bas 7 fois ;
- à la limite inférieure de la normale 6 fois ;
- normal 14 fois.

Si l'on considère ces chiffres selon le groupement de déficits ante - hypophysaires en stimulines :

1er groupe (STH + ACTH + TSH + gonadotrope) 14 cas

- par rapport à AC : bas : 13
limite : 1
normal : 0
- par rapport à A.S. : bas : 6
limite : 4
normal : 4

dans ces 14 cas les autres explorations ont montré des signes de déficit en ACTH.

2e groupe (STH + TSH) 4 cas

- par rapport à AC : bas : 1
limite : 0
normal : 3
- par rapport à A.S. : tous normaux.

3e groupe (STH + ACTH)

1 malade : taux bas pour AC et pour AS

4e groupe (STH purs) 7 cas

- par rapport à AC : bas : 4
limite : 1
normal : 2
- par rapport à AS : bas : 0
limite : 2
normal : 5

5e groupe (ACTH pur)

- 1 cas : taux limite pour AC
normal pour AS

Notre série confirme donc bien que le taux de base des 170 H urinaires ne suffit pas à affirmer ou infirmer le déficit corticotrope. Elle confirme en outre l'intérêt qu'il y a à rapporter les taux à l'âge statural plutôt qu'à l'âge chronologique.

Les auteurs américains ont d'ailleurs tendance à rapporter le taux non à l'âge mais à la surface corporelle (17 - 114 - 67).

Dans la série de DE GENNES et ROYER (58) :
par rapport à l'AC : taux bas dans 12 cas sur 14
par rapport à l'AS : 4/14

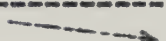
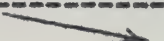
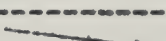
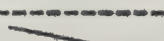
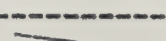
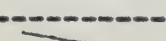
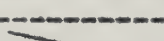
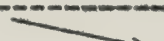
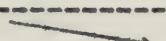
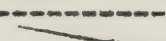
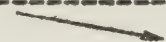
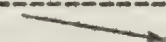
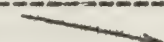
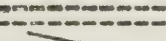
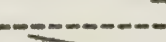
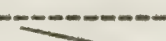
Si l'on compare notre série les taux de 170 H rapportés à l'AS et le résultat des autres explorations de la fonction corticotrope on constate que :

- Parmi les 16 cas où le déficit en ACTH est certain ou probable aux tests indirects :

Les taux de 170 H par rapport à l'AS sont :
7 fois abaissés
4 fois limite
5 fois normaux

- Parmi les 11 sans déficit en ACTH aux tests indirects :
bas : 0
limite : 2
normaux : 9

TAUX DE BASE DES 170 H URINAIRES /24 H

Obs. n°	Par rapport à A.C.	Par rapport à A.S.
1		
2		limite inférieure
3		
4		limite inférieure
5		limite inférieure
6		
7		normal
8		
9		limite inférieure
10		
11	limite inférieure	normal
12		
13		normal
14		normal
15	normal	normal
16	normal	normal
17		normal
18	normal	normal
19		
20		limite inférieure
21		normal
22		normal
23	normal	normal
24		limite inférieure
25	limite inférieure	normal
26	normal	normal
27	limite inférieure	normal

RESULTATS DES TESTS INDIRECTS DE LA FONCTION CORTICOTROPE :

test de Volhard, test à la métopirone et dosage du cortisol plasmatique lors de l'hypoglycémie insulínique.

D'une façon globale et selon la grille précédemment décrite, sur nos 27 observations le déficit corticotrope a été considéré comme :

- certain (++) : 9 fois
- probable (+) : 3 fois
- dissocié (+) : 5 fois
- absent (0) : 8 fois
- non exploré (?) : 2 fois

dans ces 2 cas (n° 22 et 25) les 170 H urinaires sont normaux pour l'âge statural.

Dans la série de 38 insuffisances hypophysaires idiopathiques correctement explorées sur ce plan de BRASEL et coll. (17) :

22 déficits certains
4 déficits probables
12 sans déficit.

Comparaison des résultats du test à la métopirone (2 - 9 - 72 - 104 - 179) et du test de Volhard (34 - 65) :

Parmi les 21 cas où ces deux tests ont été pratiqués :

- . réponse identique dans 17 cas
dont 8 cas où les deux tests normaux
et 9 cas où les deux tests sont anormaux.
- . réponse dissociée dans 4 cas :
dans ces 4 cas (n° 6, 8, 11 et 13) il n'y a pas d'opsiurie alors que le test à la métopirone est anormal. Dans aucun cas ce n'est l'inverse.

Le fait correspond exactement aux constatations de BRASEL et coll. (17). Pour ces auteurs une opsiurie coïncide toujours avec un test à la métopirone anormal, mais une absence d'opsiurie ne signifie pas forcément une fonction ACTH normale.

Parmi les 9 sujets ayant une opsiurie, dans 3 cas (n° 2, 3, 10) on a vérifié que cette opsiurie était corrigée sous corticoïdes. Ceci prouve que ce trouble du transit de l'eau est secondaire à une insuffisance cortico-surrénale. (58)

Il n'a pas été vérifié que l'injection d'ACTH avait le même effet chez nos malades comme cela a été fait dans la série de DE GENNES et ROYER (58).

Parmi les 15 malades ayant un test à la métopirone, on a fait dans 11 cas un test à l'ACTH. Tous sont normaux ce qui prouve le déficit corticotrope.

Mesure du cortisol plasmatique lors de l'hypoglycémie insulinaire
et comparaison avec les autres tests d'insuffisance corticotrope.

8 tests ont été pratiqués ; 4 sont normaux ; 4 sont pathologiques dont 3 avec des taux très bas.

Dans 4 cas le résultat est concordant avec les autres tests :

- n° 12 : métopirone, Volhard et cortisol anormaux.
- n° 18 : métopirone, Volhard et cortisol normaux
- n° 19 : Volhard et cortisol anormaux (pas de métopirone)
- n° 27 : métopirone et cortisol anormaux (pas de Volhard).

Dans un cas, seul le cortisol a été dosé et est pathologique (n°14)

Dans 2 cas il y a une discordance nette :

- n° 4 : opsiurie nette
test à la métopirone pathologique
mais nette ascension du cortisol.
- n° 13 : pas d'opsiurie
métopirone pathologique
nette ascension du cortisol

Dans le cas n° 8 : - métopirone anormale

- cortisol anormal
- pas d'opsiurie

la discordance dans ce cas est entre le Volhard et la métopirone ; nous avons traité ce problème auparavant.

En résumé sur 7 tests couplés à d'autres tests : 5 concordances
et 2 discordances.

Dans une série de BERTRAND et coll. (9) de 15 insuffisances hypophysaires ayant subi un test à la métopirone et une mesure du cortisol au cours du test à l'insuline :

- 12 résultats concordants

- 3 discordances :

• dans 2 cas : absence d'élévation du cortisol alors que le test à la métopirone est normal.

• dans 1 cas : métopirone négative avec réponse cortisolique normale.

De plus grandes séries seraient nécessaires pour apprécier la valeur de ce test.

Son intérêt majeur est qu'il représente un bon test de dépistage explorant en même temps la fonction somatotrope et la fonction corticotrope.

Dans 2 de nos cas on a la preuve de l'installation secondaire du déficit corticotrope.

- cas n° 11 : 8 ans 2/12 métopirone normale puis à 8 ans 10/12, 9 ans 2/12 et 10 ans 6/12 : anormale.

alors que coexiste un déficit somatotrope et thyroïdote.

- cas n° 23 : métopirone normale à 7 ans 8/12 puis anormale à 2 reprises à 8 ans 10/12 alors qu'il semblait s'agir jusque là d'un déficit pur en STH.

Ces faits confirment la possibilité d'apparition secondaire d'un nouveau déficit au cours d'une insuffisance anté-hypophysaire dissociée (79 - 67). Ces faits tendent à suggérer le caractère évolutif de l'atteinte hypothalamique ou hypophysaire.

Un de nos malades (n° 27) déjà discuté au chapitre clinique (hypoglycémie), présente une insuffisance corticotrope isolée.

Dans ce cas où la mesure du cortisol plasmatique au cours de

l'hypoglycémie insulinique montre des taux très bas, le déficit corticotrope a été confirmé :

- par un test au synacthène : franche augmentation du cortisol plasmatique ;

- et par l'efficacité thérapeutique de l'ACTH sur les accès hypoglycémiques.

FONCTION CORTICOTROPE : I - DEFICITS GLOBAUX

N°	OPSIURIE	Test à la Métopirone : 170 H en mg/24 H	Cortisol plasmatique au cours de l'épreuve à l'insuline	Donc Insuf- fisance ACTH
1		0,3 à 0,9 à 11 ans 0,7 à 1,4 à 12 ans 0,5 à 1,2 à 12 ans 1/2 0,8 à 2 à 13 ans		+
2	13,5 % corrigée par hydrocortisone	1 à 2 à 14 ans 1,1 à 1,9 à 15 ans 1/2		++
3	26 % corrigée par dec- tancyl	1,5 à 2 à 18 ans		++
4	20 %	1 à 2 à 16 ans 1/2	7,8 17,3	±
5	25 %	1,5 à 1,9 à 14 ans 0,9 à 2 à 15 ans		++
6	110 %	0,5 1,5 à 15 ans 1/2 0,5 1 à 15 ans 8/12		±
7	56 %	0,7 à 2,5 à 6 ans		++
8	154 %	0,5 à 2 à 11 ans 4/12	6 à 7,5	±
9	26 %	0,5 à 2 1 à 0,6 à 8 ans 9/12		++
10	31 % corrigée par l'hy- drocortisone	0,20 à traces 5 A 7/12 0,75 à 1,15 à 8 ans		++
11	125 %	1,5 à 9 à 8 ans 2/12 puis 2 à 3 à 6 ans 10/12 2 à 4 à 9 ans 2/12 1 à 2,5 à 10 ans 1/2		±
12	33 %	3,1 à 3,7 à 15 ans 0,5 à 1,5 à 16 ans 10/12	0,9 à 0,8	++
13	91 %	1 à 2,5 à 11 ans	7,5 à 16,5	±
14			3 à 4,8	+

FONCTION CORTICOTROPE : II - DEFICITS STH + TSH

N°	Opisthorie	Test à la métopirone : mg/24 H de 170 H	Cortisol plasmatique au cours de l'épreuve à l'insuline	Dose Insuline finance corti- cotope
15		1 à 6 à 5 ans		0
16	112 %	1,3 à 4 à 5 ans		0
17	95,5 %	1,6 à 5,6 à 13 ans		0
18	83,6 %	2,5 à 6,5 à 11 ans 10/12	11,7 à 23,2	0
<u>DEFICIT STH + ACTH</u>				
19	18 %	0,8 à 1,4 à 13 ans 1/2		++

FONCTION CORTICOTROPE : III - DEFICITS EN STH PURS

N°	Opsiurie	Test à la métopirone : 170 H en mg/24 H	Cortisol plasmatique au cours de l'épreuve à l'insuline	Dans Insuf- fisance corti- cotrope
20	93 %	1,6 à 7,5 à 14 ans 3 à 9,5 à 17 ans		0
21	83 %	2,5 à 5 à 15 ans		0
22				?
23	127 % à 7 ans 8/12	1,2 à 4 à 7 ans 8/12 puis : 2 à 2,5) à 8 ans 2 à 2) 10/12		0 puis +
24	101 %	1 à 3,5 à 17 ans		0
25				?
26	84 %	2,4 à 14 à 14 ans	12 à 27,5	0
<u>DEFICIT PUR EN A.C.T.H.</u>				
27		0,5 à 0,4 1 à 1,4	3,3 à 5,3	++

EXPLORATION DE LA FONCTION THYREOTROPE

Les méthodes d'exploration et les normes utilisées ont été exposées au début de ce travail.

- Signes cliniques du déficit thyroïdienne

La plupart des auteurs s'entendent pour affirmer leur caractère très discret et intriqué avec les signes morphologiques de déficit somatotrope.

Selon BRASEL et WILKINS (17) leur inconstance ne permet absolument pas de prévoir les signes biologiques.

DE GENNES et ROYER (58), RAPPAPORT et coll. (173 et 174) considèrent qu'ils sont en fait assez souvent présents :

- 9 fois sur 18 pour les premiers,
- 17 fois sur 22 pour les seconds.

Mais ils signalent leur caractère très discret: peau sèche et pâle, cheveux secs et cassants, frilosité, constipation, lenteur des gestes et de la parole.

Ces symptômes ne peuvent être imputés au déficit thyroïdienne que s'ils disparaissent sous traitement thyroïdien substitutif.

Aucun de nos malades ne présentait de signes cliniques certains d'hypothyroïdie.

9 des 18 malades ayant un déficit thyroïdienne aux explorations biologiques, présentaient de petits signes cliniques pouvant être rapportés à ce déficit, (n° 1, 4, 5, 6, 7, 11, 16, 17 et 18). Les signes étant :

abdomen un peu saillant, faciès arrondi, ensellure nasale un peu excessive, peau sèche, comportement peut être trop calme.

Deux d'entre eux avaient en outre :

- n° 16 : ictère néonatal prolongé (6 semaines) et constipation opiniâtre.
- n° 18 : constipation depuis la naissance disparaissant sous traitement substitutif thyroïdien.

L'étude du rapport I/S ne montre aucun parallélisme entre l'absence de macrosélie et l'existence ou l'intensité du déficit thyroïdienne.

Signes radiologiques

Comme nous l'avons vu au chapitre clinique l'étude du rapport $\frac{AO}{AS}$ montre qu'il est très variable avec cependant :

- chez les 18 malades ayant un déficit en TSH, $\frac{AO}{AS}$ inférieur à 1 dans 11 cas
- alors qu'il est supérieur ou égal à 1 dans tous nos cas sans déficit en TSH.

Dans 4 cas les radiographies du squelette ont montré des dysgénésies épiphysaires localisées :

- cas n° 7 : aux deux têtes fémorales ;
- n° 8 : tête fémorale droite ;
- n° 11 : tête fémorale gauche, extrémité inférieure de l'humérus gauche et premier métatarsien gauche ;
- n° 15 : tête fémorale droite.

BRASEL et WILKINS (17) dans leur série de 45 nanismes hypophysaires n'en ont retrouvé aucune.

Dans la série de DE GENNES et ROYER (58) sur 18 malades, un seul était porteur de dysgénésies.

Dans la série de RAPPAPORT et coll. : dans 3 cas sur 22 (173 et 174).

On voit donc que les dysgénésies épiphysaires, contrairement à une notion classique, ne sont pas l'apanage de l'insuffisance thyroïdienne primitive, mais peuvent se rencontrer, bien que rarement, au cours des insuffisances thyréotropes.

Elles sont le plus souvent localisées et touchent électivement l'épiphyse fémorale supérieure.

Dans aucun cas, on n'a constaté d'autres signes osseux d'hypothyroïdie et en particulier de densification du squelette comme l'ont déjà constaté RAPPAPORT et coll. (173 et 174).

Nous n'avons pas retrouvé de parallélisme entre la présence de dysgénésies et l'intensité du syndrome biologique d'hypothyroïdie.

Cholestérolémie

Comme la plupart des auteurs, nous avons constaté le manque de valeur de l'hypercholestérolémie pour le diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne et la grande variabilité du taux du cholestérol sanguin chez un même malade (40 - 58 - 78 - 86 - 114 - 173 - 174).

Parmi les 18 malades avec déficit en T.S.H. aux autres épreuves :

- cholestérol normal dans 9 cas
- limite dans 3 cas
- supérieur à 2,50 g/l dans 5 cas
- non dosé une fois.

Parmi les 9 malades sans déficit T.S.H. :

- anormal : 1
- limite : 2
- normal : 5
- non dosé : 1

Réflexogramme achilléen

L'étude de nos 27 malades montre à l'évidence le peu de valeur de cet examen pour le diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne :

- parmi les 18 avec insuffisance en T.S.H., réflexogramme :
 - normal dans 14 cas,
 - limite dans 3 cas,
 - allongé dans aucun cas,
 - non fait dans un cas.
- Réflexogramme normal chez les 9 autres malades sans déficit thyroïdarien.

L'existence ou la probabilité d'un déficit thyroïdarien a été jugée, dans notre série, essentiellement sur les dosages d'iodémie, la fixation d'I 131 et le test à la T.S.H.

Dans 14 cas sur 27 les 3 tests ont été pratiqués. L'intensité du déficit a été cotée :

- certain (++) quand tous les tests (au moins deux) pratiqués sont pathologiques.
- probable (+) quand un seul test a été pratiqué et est pathologique,
- douteux (+) quand les résultats des différents sont discordants,
- pas de déficit (0) quand tous les tests pratiqués sont normaux.

Sur nos 27 malades :

- 9 n'ont pas de déficit en TSH avec cependant :

- deux (n° 20 et 22) ayant des chiffres à la limite inférieure de la normale ;

- et 4 ayant eu une exploration incomplète (iodémie seule ou fixation seule).

- 18 malades ont un déficit dont :

++ : 6

+ : 1

± : 11

On voit donc la grande majorité de résultats dissociés et la rareté de signes biologiques francs et indiscutables de déficit thyroïdarien.

Le fait est confirmé par de nombreux auteurs, en particulier dans la série de BRASEL et WILKINS (17), sur 41 insuffisants hypophysaires explorés :

- 5 déficits certains,
- 15 déficits dissociés
- 13 explorations complètes normales
- 8 explorations incomplètes mais normales.

L'existence de critères de normalité variables selon les auteurs rend la comparaison entre les différentes séries souvent difficile.

Dissociations entre les résultats de l'iodémie et de la fixation d'iode 131

- 20 malades ont en simultanément une iodémie et une fixation avec :
- 9 concordances (4 pathologiques et 5 normaux)
 - et 11 discordances.

Dans 8 cas sur ces 11 discordances, l'iodémie est basse alors que la fixation est normale.

Ce fait a déjà été noté.

DEGENNES et ROYER (58) notent cette discordance dans 6 cas sur 8. Ces auteurs avancent l'hypothèse d'une accumulation d'iodures 131 favorisée par la mauvaise clearance rénale des iodures du fait d'une opsiurie associée. Ce fait n'est pas du tout vérifié dans notre série où seulement 3 de ces 11 malades ont une opsiurie confirmée.

Dans 6 cas sur 28, RAPPAPORT et coll. (173 et 174) retrouvent cette dissociation.

Selon MORNEX et coll. (137) au cours de l'hypopituitarisme, une partie importante des composés iodés plasmatique serait de nature non hormonale, expliquant la conservation d'une captation thyroïdienne d'iodures élevée alors que la sécrétion d'hormones thyroïdiennes active est diminuée.

C'est insister sur l'importance du dosage de l'iodémie hormonale qui n'a été dosée que chez nos malades les plus récents.

Contre cette hypothèse on note dans notre série l'absence de dissociation entre l'iodémie totale et l'iodémie hormonale quand elles ont été dosées conjointement.

Dans trois cas la discordance est inverxe : iodémie normale et fixation basse,

A noter que dans l'un des cas (n° 16) les chiffres d'iodémie sont à la limite inférieure de la normale.

La plupart des auteurs s'accordent à donner au dosage de l'iodémie la valeur la plus grande dans le cadre de l'insuffisance thyroïdienne.
(173 - 174)

Tests à la T. S. H. (Test de QUERIDO) (30 - 45 - 163 - 173 - 174 - 228)

14 tests ont été pratiqués

9 portant sur l'iodémie et la fixation

3 sur l'iodémie seule

2 sur la fixation seule.

Dans tous les cas où ils ont été pratiqués à partir de taux de base bas, ils ont été positifs de façon nette confirmant le déficit thyroïdienne.

Nous avons utilisé un test court de 3 jours.

Ces faits vont à l'encontre de l'opinion de RAPPAPORT et coll. (173 et 174) qui pensent que le test de 3 jours est insuffisant et que l'on doit utiliser une stimulation plus prolongée.

GOODMAN et coll. (67) insistent sur la possibilité de l'apparition secondaire du déficit thyroïdienne avec chute progressive du PBI au cours d'un hypopituitarisme dissocié.

Dans nos cas n° 11, 17 et surtout 15 on observe ce fait.

Par ailleurs l'existence de chiffres à la limite inférieure de la normale dans les cas n° 20 et 22, peut faire soupçonner la possibilité d'un développement secondaire d'un déficit thyroïdienne dans ces deux cas de déficit actuellement purement somatotrope.

Dans tous les cas où une fixation d'iode 131 a été pratiquée, la cartographie a montré une glande thyroïde en situation anatomique normale.

FONCTION THYREOTROPE I

163

N°	T	Iodémie H	Fixation I 131		Dysgénésies épiphyssaires	Test à 1a T. S. H.				Donc déficit T. S. H.
			H6	H24		T	Iodémie H	Fixation H6	Fixation H24	
1	3 4		18 %	37 %	0					±
2	3,6	2,6	16 %	26 %	0					±
3	3		8 %	17 %	0	3 à 7		8 à 13 %	17 à 22 %	++
4	3		5 %	12 %	0	3 à 10		5 à 17 %	12 à 33 %	++
5			5 %	18 %	0			5 à 31 %	18 à 56 %	++
6	3				0					+
7	5,3	4,6	9 %	14 %	+	5,6 à 12				±
8	3	2	17 %	43 %	+					++
9	3,8	3,2	8 %	17 %	0					++
10	3,8	1	12 % 15 %	17 % 39 %	0	3,8 à 14,4	1 à 12,8	12 à 25 %	17 à 39 %	±
11	4 3		19 %	30 %	+	3 à 5				+
12	3	2,4	14 % 10 %	2,4 %	0			10 à 57 %		±
13	3	1,6	13 %	24 %	0	3 à 5,7	1,6 à 4,5	13 à 35 %	24 à 53 %	±
14	2,5	1,9			0	2,5 à 7,3	1,9 à 6,4	8 à 32 %	8 à 44 %	++

FONCTION THYROIDOTROPE II

N°	T	Iodémie H	Fixation I 131		Dysgénésies épiphyssaires	Test à la T.S.H.				Dono déficit T.S.H.
			H6	H24		T Iodémie	H Test à la inf. à 1 à 8	H6 Fixation "normale"	H24	
15	3,6 1,8	3,5 inf. à 1	"extrêmement basse"		+	1,8 à 8,1	inf. à 1 à 8	"normale"		++
16	4,2	3,6	4 %	10 %	0	4,2 à 8	3,6 à 7,2	4 à 14 %	10 à 20 %	±
17	4,8 I127 3,9	4,1 2,7	18 %	32 %	0	4,8 à 8 en I 127; 3,9 à 6,7	3,9 à 6,7 2,7 à 6,7			±
18	I127 6,6	5,4	5,8 %	14,5 %	0	en I127 6,6 à 9,1	5,4 à 7,5	5,8 à 27 %	14,5 à 35,5 %	±
19			16 %	32 %	0					0 in- complet
20	4		10 %	17 %	0	4 à 8		10 à 42 %	17 à 52 %	0 11- mte
21	4,8	4	49 %	55 %	0					0
22	5	4	10 %	16 %	0					0 11- mte
23	6,4 5,9	4,8	22 %	26 %	0					0
24	5,7	4			0					0 in- complet
25	5				0					0 in- complet
26	6,6	4,1	29 %	45 %	0					0
27	6,9/6,2	6,4/5,2			0					0 in.

FONCTION GONADOTROPE

Le déficit gonadotrope représente classiquement un élément constant du nanisme hypophysaire, signant a posteriori, par l'absence de développement pubertaire, l'origine hypophysaire du nanisme.

Depuis la mise au point de méthodes précises d'exploration endocrinologique, il est apparu que ce déficit n'est pas constant au cours de l'insuffisance hypophysaire.

Les premiers, MARTIN et WILKINS (124) ont décrit 2 cas d'insuffisances hypophysaires idiopathiques avec développement d'une puberté vraie à 20 et 23 ans respectivement.

Dans la série de PRADER (156), deux cas analogues avec développement pubertaire incomplet dans un cas et complet dans l'autre.

Dans la série de DE GENNES et ROYER (58) sur 18 nanismes hypophysaires idiopathiques, 2 maturations pubertaires partielles spontanées.

Selon ces auteurs, c'est pratiquement toujours dans le nanisme hypophysaire idiopathique, et surtout chez le garçon, que se voient des cas de puberté généralement tardive et incomplète, éventuellement favorisée d'ailleurs par un traitement symptomatique préalable de la série androgénique.

Dans la série de BRASEL et coll (17) sur 45 hypopituitarismes idiopathiques dont 21 avec un âge osseux compatible avec une puberté (voir plus loin) :

- 6 pubertés normales,
- 15 sans signes pubertaires.

Dans la série de GOODMAN et coll. (67) de 35 hypopituitarismes idiopathiques :

- parmi les 16 Déficits somatotropes isolés, 5 ont atteint l'âge de la puberté dont 3 ont des signes cliniques de puberté ;
- parmi les 19 déficits en plusieurs stimulines, 11 ont atteint l'âge de la puberté et seulement 1 a des signes pubertaires.

Une notion importante pour l'affirmation du déficit gonadotrope est qu'il faut exiger que le sujet soit parvenu à un âge de maturation osseuse suffisant à l'éclosion normale d'une puberté. Indépendamment du retard de celle-ci vis à vis de l'âge chronologique (17 - 58 - 67 - 79).

Dans notre série, nous avons considéré que le déficit gonadotrope était inappréciable avant un âge osseux de 11 ans chez la fille et de 13 ans chez le garçon.

Même dans ce cas il est très difficile actuellement, même à l'aide d'examens biologiques, d'affirmer un déficit gonadotrope complet donc une absence de développement sexuel.

Selon ce critère, 20 de nos 27 malades ne peuvent être explorés.

Seuls ont atteint l'âge osseux compatible avec la puberté :

- 5 déficits en plusieurs stimulines (n° 1, 3, 4, 5 et 6)
- 2 déficits somatotropes isolés (n° 20 et 26)

Globalement ont développé des signes pubertaires :

- 3 des 5 déficits globaux,
- et les 2 déficits somatotropes.

Analyse de ces observations

1) Chez deux seulement de nos 27 malades on peut fortement suspecter un déficit gonadotrope :

- cas n° 1 : à 19 ans 1/2 (fille) d'A.C.

AO supérieur à 13 ans ;

discret développement mammaire (sous oestrogènes) aucune pilosité pubienne ou axillaire ; ovaires immaturés à la biopsie ; test au clomiphène négatif. (pas de dosage des FSH à cette date).

- cas n° 6 (garçon) :

AC = 18 ans ; AO supérieur à 13 ans,
verge et testicules infantiles, discrète pilosité pubienne sous andro-
gènes. (pas de dosage des FSH à cette date).

2 - Dans 5 cas ayant atteint l'âge osseux requis, on peut écarter l'existence d'un déficit gonadotrope complet :

- cas n° 3 : début de puberté à 18 ans 1/2 (AO = 13 ans 1/2) avec appari-
tion d'une pilosité pubienne et axillaire et augmentation de volume de la
verge et des testicules.

Cependant les FSH urinaires restent inférieures à 3 us.

- cas n° 4 : début de puberté à 18 ans (AO = 13 ans 1/2) sous stérandryl.
Cependant les FSH urinaires restent inférieures à 3 us.

- cas n° 5 : début de puberté à 17 ans 4/12 (AO = 13 ans 1/2) sans andro-
gènes ni anabolisants.

Cependant FSH inférieures à 3 us à 18 ans 1/2

- cas n° 20 (fille) : début de puberté à 17 ans 4/12 (AO = 13 ans 1/2) -
Premières règles spontanément à 18 ans puis règles irrégulières.
FSH urinaires positives à 3 us à 18 ans.

- n° 26 (garçon) : début clinique de puberté, sans aucun traitement, à
13 ans 11/12 (AO = 11 ans)
FSH urinaires supérieures à 3 us à 14 ans.

Dans 3 de ces 5 cas, le dosage des gonadostimulines urinaires
est très bas malgré des signes pubertaires cliniques.

Il est à noter cependant que cette dissociation existe dans les
3 cas de déficit en plusieurs stimulines contrairement aux 2 déficits
somatotropes isolés. GOODMAN et coll. (67) citent deux enfants de leur
série présentant une dissociation analogue.

Nous n'avons pas observé de dissociation inverse (FSH + sans signes
pubertaires) : dans les 9 cas (sur les 20 sujets à âge osseux insuffisant)
où les FSH urinaires ont été dosées, toutes sont inférieures à 3 us.

L'étude de notre série confirme donc :

- d'une part la possibilité d'un développement pubertaire au cours d'hypopituitarismes dissociés de l'enfant ;
- d'autre part la grande difficulté qu'il y a à affirmer ou infirmer le déficit gonadotrope. Dans ce domaine, la clinique garde la première place en l'absence d'épreuves de stimulation fidèles.

Aucun de nos malades n'a eu de dosage des gonadostimulines plasmatiques.

POST HYPOPHYSE

L'existence de signes post hypophysaires au cours d'un hypopituitarisme est pour tous les auteurs un argument presque absolu en faveur de sa nature secondaire et le plus souvent tumorale.

Il existe cependant des exceptions à cette règle. Encore faut-il en pareil cas suspecter l'existence d'une tumeur trop petite pour donner lieu à d'autres manifestations ou pour se révéler à la pneumoencéphalographie.

PRADER (160) dans une série de 40 malades en cite 4 cas.

Dans la série de 18 nanismes hypophysaires idiopathiques de DE GENNES et ROYER (58) un malade présentait un diabète insipide pitressosensible révélé par un traitement cortisonique.

Il est connu qu'au cours de certains pan. hypopituitarismes, le syndrome polyuro-polydypsique ne se dévoile que lors de l'administration d'ACTH ou de glucocorticoïdes, employés à titre thérapeutique ou lors d'une épreuve biologique (40 - 126).

L'ACTH ou les glucocorticoïdes, en supprimant l'opsiurie, démasquent le diabète insipide. Il n'existe pas de polyurie dans les conditions de base bien que l'osmolarité maxima des urines à l'épreuve de concentration reste inférieure à la normale.

Parmi nos 27 malades, un seul (n° 4) a présenté une polyuro polydypsie d'apparition puis d'aggravation progressives :

- 16 ans 1/2 : densité maxima à l'épreuve de concentration (Volhard) 1012 ; mais opsiurie nette (20 %).

La prise de cortisone entraîne alors l'apparition d'une polyurie.
- l'épreuve de CARTER et ROBINS à cette même époque montre l'absence de modification de la densité urinaire sous perfusion de chlorure de sodium, alors que l'injection de post-hypophyse entraîne une concentration.

- 20 ans : apparition d'une polyurie franche (5 l par jour) nécessitant le recours à la post hypophyse injectable puis au tannate de pitressine.

Toutes les explorations faites à la recherche d'une étiologie tumorale sont négatives avec 5 ans de recul après l'apparition des premiers signes d'insuffisance hypophysaire. Mais l'hypothèse d'une étiologie tumorale est renforcée dans ce cas par la notion d'une apparition secondaire du retard statural (cassure de la courbe de croissance entre 12 et 16 ans) :

- fond d'oeil et champ visuel normaux à 16 ans 1/2 et 20 ans 1/2.
- selle turcique normale aux mêmes dates ;
- encéphalographie gazeuse normale à deux reprises aux mêmes dates.

On ne peut pas dans ce cas éliminer avec certitude une tumeur diencéphalo hypophysaire à évolution très lente, comme peut être celle de certains crânio-pharyngiomes.

Deux autres de nos malades ont des anomalies pouvant traduire une discrète atteinte post-hypophysaire :

- cas n° 2 :

- concentration maxima à l'épreuve de Volhard 1018 à 14 ans et 1013 à 14 ans 3/12 avec aux deux épreuves une opsiurie franche (13,5 %)
- A 14 ans 3/12, l'opsiurie est corrigée sous 30 mg/j d'hydrocortisone et la diurèse passe de 500 à 2000 ml/24 H.

- cas n° 3 :

- à 17 ans 2/12, concentration maxima à l'épreuve de Volhard : 1018 avec franche opsiurie (26 %) corrigée par la prise de dactancyl.

Dans 18 autres cas (n° 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24 et 26) ayant subi une épreuve de Volhard, la densité maxima à l'épreuve de concentration est supérieure à 1020.

Six autres malades n'ont pas eu d'épreuve de Volhard mais n'ont jamais eu de polyurie (n° 1, 14, 15, 22, 25 et 27).

GROUPEMENT DES DEFICITS

Sur nos 27 observations d'insuffisances hypophysaires idiopathiques de l'enfant, on peut donc distinguer :

I - 19 insuffisances en au moins 2 stimulines dont :

1) 14 insuffisances en 3 stimulines (STH, TSH et ACTH) n° 1 à 14.

- a) - Avec une insuffisance gonadotrope dans deux cas (n° 1 et 6)
 - sans insuffisance gonadotrope dans 3 cas (n° 3, 4 et 5)
 - trop jeunes pour se prononcer dans les 9 autres cas.
- b) Avec des signes d'atteinte post hypophysaire :
 - nets dans un cas (n° 4)
 - discrets dans deux cas (n° 2 et 3).

Dans aucun de ces 14 cas le diagnostic d'atteinte anté hypophysaire ou hypothalamique n'est discutable ; si un ou deux des déficits est dissocié ou douteux, au moins un est biologiquement certain.

Un seul de ces 14 malades a un déficit en STH côté +.

- Taux tous pathologiques à l'épreuve à l'arginine

- un taux "douteux" à l'épreuve à l'insuline ;

il est intéressant de noter que ce sujet est aussi le seul dans 14 déficits "globaux" à avoir une morphologie très atypique (pas de retard statural, extrémités acromégaloïdes).

2 - 5 déficits en deux stimulines

n° 15 à 18 : STH + TSH

seul le cas n° 18 peut être discuté, le syndrome biologique étant à la limite pour les deux fonctions. L'aspect morphologique est très en faveur de l'hypopituitarisme (+++).

n° 19 : STH + ACTH

II - Sept déficits, au moins primitivement, isolés en STH : n° 20 à 26

Dans 3 cas cependant le caractère strictement isolé du déficit somatotrope peut être discuté :

- Dans le cas n° 23 le déficit primitivement pur en STH s'est secondairement complété par un déficit en ACTH.

- Dans les cas n° 20 et 22, les tests d'exploration de la fonction thyroïdienne sont à la limite inférieure de la normale et il est possible qu'il se démasque ultérieurement un déficit en TSH.

Les faits sont connus. La formule endocrinologique des insuffisances hypophysaires dissociées peut toujours se compléter secondairement par l'atteinte d'une fonction jusqu'alors respectée (67 - 79).

Sur ces 7 déficits somatotropes purs on peut distinguer :

- 4 cas (n° 20, 21, 22 et 26) où le déficit est franc aux deux épreuves (ou plus).

- 2 cas où on a trouvé un taux de STH dans la zone douteuse à une seule épreuve : - n° 24 : tous taux pathologiques à l'épreuve à l'insuline, taux dans la zone douteuse à l'épreuve à l'arginine ;

- n° 25 : un taux douteux à la seule épreuve à l'insuline pratiquée donc exploration insuffisante.

- Un cas (n° 23) de déficit dit "partiel" en STH avec un taux douteux à chacune des deux épreuves. La survenue secondaire d'un déficit en ACTH est venue secondairement authentifier l'atteinte hypothalamo-hypophysaire.

III - Un cas de déficit isolé en ACTH - n° 27

GROUPEMENT DES DEFICITS

N°	STH	ACTH	TSH	Gonado	Post hypophyse
1	+	+	<u>+</u>	+	0
2	++	++	<u>+</u>	/	<u>+</u>
3	<u>+</u>	++	++	0	<u>+</u>
4	+	<u>+</u>	++	0	+
5	+	++	++	0	0
6	+	<u>+</u>	+	+	0
7	+	++	<u>+</u>	/	0
8	++	<u>+</u>	<u>+</u>	/	0
9	++	++	++	/	0
10	++	++	<u>+</u>	/	0
11	++	<u>+</u>	<u>+</u>	/	0
12	++	++	<u>+</u>	/	0
13	++	<u>+</u>	<u>+</u>	/	0
14	++	+	++	/	0
15	++	0	++	/	0
16	++	0	<u>+</u>	/	0
17	++	0	<u>+</u>	/	0
18	<u>+</u>	0	<u>+</u>	/	0
19	+	++	0	/	0
20	++	0	0 limite	0	0
21	++	0	0	/	0
22	++	?	0 limite	/	0
23	<u>+</u>	0 puis +	0	/	0
24	<u>+</u>	0	0	/	0
25	<u>+</u>	?	0	/	0
26	++	0	0	0	0
27	0	++	0	/	0

3 e C H A P I T R E

TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE
ET LES ANABOLISANTS DE SYNTHÈSE

Nous nous sommes essentiellement attaché à l'étude de l'effet thérapeutique sur le retard statural de l'hormone de croissance humaine et des anabolisants de synthèse.

Tous nos malades présentant un déficit thyroïdique ont reçu en permanence (hormis de courts arrêts pour explorations) un traitement substitutif par l'extrait thyroïdien ou la tri-iodo-thyronine (cynomel).

Aucun de nos malades n'a reçu, même en présence d'un déficit corticotrope net, de traitement cortisonique continu sauf le cas n° 27 (déficit pur en ACTH avec hypoglycémies récurrentes) et les plus anciens malades pendant un mois ou deux au début du traitement par HGH.

En effet, il est bien prouvé que la corticothérapie au long cours, même à doses physiologiques, a, et surtout quand existe un déficit somatotrope, une action inhibitrice nette sur la croissance et peut même supprimer l'effet de l'hormone de croissance exogène. (15 - 71 - 109 - 110 - 114 - 148 - 215 - 235 - 243)

Tous nos malades présentant un déficit corticotrope, sont porteurs d'une carte d'insuffisance surrénale indiquant les doses de corticoïdes à administrer en cas de stress.

Certains de nos malades, parvenu à l'âge maturatif (AO essentiellement) compatible avec la puberté, ont reçu des traitements par les hormones sexuelles : gonadotrophines chorioniques ou testostérone retard chez le garçon et oestrogènes et progestatifs chez la fille.

Les traitements ont été institués après l'arrêt des traitements visant à accélérer la vitesse de croissance (HGH ou anabolisants).

Parmi nos 27 malades, 24 ont été traités par l'hormone de croissance ou les stéroïdes anabolisants.

- 8 ont reçu de l'hormone de croissance humaine ;
- 16 ont reçu des anabolisants de synthèse ;
- et parmi ces sujets 8 ont reçu successivement les deux.

I - Traitements par l'hormone de croissance humaine (H.G.H.)

L'hormone de croissance utilisée (fournie par les laboratoires Eudopancrine à qui nous exprimons tous nos remerciements), a été préparée à partir d'hypophyses collectées lors d'autopsies, par la technique de RABEN (165). Son activité spécifique mesurée par le test d'EVANS variait entre 1,2 et 2,5 U.I. par mg. (68).

L'extrême rareté de l'H.G.H. complique considérablement son utilisation et ne permet bien souvent de réaliser que des traitements courts malgré des résultats encourageants.

Tous les traitements réalisés dans cette série ont succédé à une phase d'observation de la vitesse de croissance spontanée.

Doses utilisées et rythme des injections :

La posologie utilisée par la plupart des auteurs est de 2 à 5 mg, 2 à 3 fois par semaine :

- DE GENNES (60) : 2 mg, 3 fois par semaine
- MOE (136) : 2 mg, 2 fois par semaine
- PRADER (159 - 160 et 161) : 2 à 5 mg/m²/j, 2 fois par semaine
- ROYER (202) : 6 mg par semaine en 2 ou 3 injections
- HUBBLE (79) : 2 à 6 mg, 3 fois par semaine
- SIEP (206) : 2 à 3 mg, 3 fois par semaine
- WESTPHALL (243) 2mg, 2 fois par semaine

D'autres auteurs utilisent un rythme différent :

- ROSENBLOOM (188) 2,5 à 5 mg une fois par semaine
- WRIGHT (249), DE GENNES (60), ROYER (200) : 2 à 5 mg/j, 14 jours sur 28.

Ces diverses techniques de traitement paraissent donner des résultats relativement analogues, les différences dans l'efficacité thérapeutique dépendant peut être plus du mode de préparation que de la dose (DE GENNES - 60).

Cependant tous les auteurs s'accordent à reconnaître la variabilité de l'efficacité d'une même préparation selon les sujets. Une dose efficace chez certains malades peut être inefficace chez d'autres, l'augmentation des doses amenant un effet thérapeutique. (MOE - 136).

Comme cela à déjà été publié par P. CANLORBE (22) et J.C. JOB (92), la posologie utilisée dans notre série a été :

- 3 injections par semaine de 2,5 puis ultérieurement 5 mg par injection ;
- Chez les premiers malades, traitement continu pendant 3 ou 4 mois puis coupé d'interruptions brèves de 2 à 3 semaines.
- Puis et pour la majorité des malades présentés : 1 mois sur 3 ou 2 mois sur 3.

Les périodes d'interruption ont pour but d'éviter l'apparition de résistances au traitement. (61)

D. FRASIER (51) a étudié les taux de STH sériques après injection de 25 à 60 ug/Kg en intra-musculaire d'H.G.H. :

- la STH est dosable à partir de la 15e minute, maxima vers 2 à 4 heures, indosable à la 24e heure.

Ces doses injectées à 6 insuffisances somatotropes au rythme de 2 à 3 injections par semaine, s'étant révélées efficaces, cet auteur conclut que la présence continue de STH dans le plasma n'est pas indispensable à l'obtention d'une augmentation de la croissance.

L'injection discontinue de HGH pourrait entraîner une stimulation de l'anabolisme protéique cellulaire qui persiste après disparition de l'H.G.H. injectée du plasma.

La durée du traitement de nos différents malades est variable :

- supérieur à 2 ans : 3 cas
 - n° 1 : 3 ans
 - n° 5 : 2 ans 6/12
 - n° 6 : 2 ans 3/12
- 1 à 2 ans : 2 cas
 - n° 4 : 1 ans 2/12
 - n° 11 : 1 an
- moins de 1 an : 3 cas
 - n° 7 : 10 mois
 - n° 20 et 22 : 5 mois chacun

Efficacité du traitement sur la taille

1 - Gain statural au cours de la durée globale du traitement :

Si l'on exprime le gain de vitesse de croissance par le rapport entre la vitesse de croissance spontanée et la vitesse de croissance sous traitement :

- dans 4 cas, vitesse de croissance multipliée par 2 ou plus :
 - n° 1 : x 2
 - n° 5 : x 2
 - n° 6 : x 2
 - n° 22 : x 2,4
- dans deux cas : x 1,5 à 2
 - n° 4 : x 1,8
 - n° 7 : x 1,6
- dans deux cas : échec
 - n° 11 : x 1,2
 - n° 20 : diminuée

La vitesse de croissance annuelle obtenue, toujours pour la durée globale du traitement, est :

On peut donc, sur la durée globale du traitement, considérer que l'on a obtenu un résultat :

- bon ou très bon dans 4 cas :

n° 1, 5, 7 et 22

- moyen dans 3 cas :

n° 4, 6 et 11

- nul dans un cas :

n° 20

Si l'on compare ces résultats globaux à l'âge de début du traitement, il semble que le résultat soit un peu meilleur quand le traitement est précoce :

- bons résultats : sujets âgés de 4 ans 1/2 à 12 ans 1/2

- résultats moyens : sujets âgés de 9 ans 1/2 à 16 ans 1/2

- mauvais résultats : sujets de plus de 17 ans 1/2

Cette constatation concorde avec l'opinion de MOE

Si l'on compare la qualité du résultat avec le taux maximum de STH sérique dosée, on ne retrouve aucune corrélation.

Si on la compare avec la cotation morphologique tous les sujets ayant un résultat bon ou moyen avaient une morphologie évocatrice d'hypopituitarisme ; par contre le cas n° 20 n'évoquait en rien cliniquement un hypopituitarisme.

Si l'on compare ces résultats globaux aux différents dosages et rythmes de traitement utilisés, on ne retrouve pas d'argument majeur en faveur de l'une ou l'autre des formules thérapeutiques.

De nombreux auteurs ont décrit des échecs d'emblée du traitement par l'HGH chez des sujets présentant une insuffisance somatotrope, comme dans notre cas n° 20. Les échecs d'emblée sont expliqués le plus souvent par l'apparition rapide d'anticorps anti HGH à un titre élevé :

PARKER (144) : un cas sur 13

PRADER (161) : 8 cas sur 18

PRADER (158 et 159) : 3 cas sur 9

ROTH (194), SZEKY (224)

Il n'a pas été pratiqué de recherche d'anticorps dans notre cas n° 20.

Le procédé d'extraction de l'H.G.H. intervient dans le phénomène de ce type n'a été jusqu'à présent signalé et extrait par ROOS (184) et étudiée par WESTPHALL (243) et SI

2 - Une notion intéressante ressortant de l'expérience des équipes, est la diminution progressive de l'efficacité au cours des traitements prolongés.

Dans 5 de nos cas le traitement a été court (1 à 2 mois) et on ne peut pas juger. 3 de ces sujets ont été et le gain statural au cours du 1er et du 2e trimestre est

Dans 3 cas la durée du traitement est supérieure (1, 5 et 6).

Dans un cas (n° 6), traité 2 ans 3/12 l'efficacité est constante :

- 1ère année : + 4 cm
- 2ème année : + 5 cm
- 3 derniers mois : + 1 cm

Les doses utilisées étant :

- 2,5 mg, 3 fois par semaine, 6 semaines sur 8 pendant
- puis 5 mg, 3 fois par semaine, un mois sur 3.

Dans les deux autres cas on observe une diminution de l'efficacité :

N° 1		Doses
1er semestre	+ 3,5 cm	4 mois 2,5 mg x 3/se
2e semestre	+ 2 cm	puis 2,5 mg x 3/sem
3e semestre	+ 3,1	
4e semestre	+ 2,5	5 mg x 3 / sem.
5e semestre	+ 2	1 mois / 3
6e semestre	+ 2	

La méthode d'extrapolation de M.H.G.H. permet de déterminer les types des courbes de rendement et de les classer (197) en fonction de leur forme.

Les courbes de rendement sont classées en trois types : 1. Courbes de rendement croissant, 2. Courbes de rendement constant, 3. Courbes de rendement décroissant.

Dans 5 des cas le traitement a été court (1 mois) et on ne peut pas juger, 5 des cas ont été longs (2 mois) et on peut juger, 5 des cas ont été très longs (3 mois) et on peut juger.

Dans 5 cas la durée du traitement est augmentée de 5 et 6.

Dans un cas (n° 8), traité 2 ans 3/4 l'efficacité

- taux :
- 1er année : + 4 cm
 - 2ème année : + 5 cm
 - 3ème année : + 4 cm

Les données relatives à la durée :

- 2,5 ans, 5 fois par semaine, 5 semaines par 5 semaines
- 3 ans, 5 fois par semaine, un mois par 3.

Dans les deux autres cas on observe une diminution

No 1		No 2	
1er traitement	+ 3,5 cm	1er traitement	+ 3,5 cm
2ème traitement	+ 3 cm	2ème traitement	+ 3 cm
3ème traitement	+ 3,5 cm	3ème traitement	+ 3,5 cm
4ème traitement	+ 3,5 cm	4ème traitement	+ 3,5 cm
5ème traitement	+ 3,5 cm	5ème traitement	+ 3,5 cm
6ème traitement	+ 3,5 cm	6ème traitement	+ 3,5 cm
7ème traitement	+ 3,5 cm	7ème traitement	+ 3,5 cm
8ème traitement	+ 3,5 cm	8ème traitement	+ 3,5 cm
9ème traitement	+ 3,5 cm	9ème traitement	+ 3,5 cm
10ème traitement	+ 3,5 cm	10ème traitement	+ 3,5 cm

L'augmentation de la dose par injection a donc dans ce cas permis d'obtenir, au moins temporairement, une augmentation de l'efficacité. Cet effet peut aussi avoir été obtenu par l'espacement des injections (61).

N° 5 : 2 ans 1/2 de traitement (5 mg x 3 / sem, un mois sur 3)

1er semestre : + 3 cm
 2 e semestre : + 2,5 cm
 3e semestre : + 2 cm
 4e semestre : + 2 cm
 5e semestre : + 2 cm

De nombreux auteurs ont fait les mêmes constatations :

- WESTPHAL (243) : 1ère année : + 6 à + 16 cm
 2e année : + 7,5 à + 12 cm
 3e et 4e année : + 6 cm
- PRADER (161) : 1ère année : + 7,2 cm
 suivantes : + 5,9 cm/an
- SIEP (206) : 1ère année : 10 cm/an
 puis 6 cm/an

Cette relative résistance secondaire ne paraît pas liée à l'apparition d'anticorps. Dans nos 3 cas la recherche d'anticorps anti-HGH, par la technique d'hémagglutination, après 18 mois de traitement, s'est révélée négative.

Influence du traitement par l'HGH sur l'âge osseux

Tous les auteurs ayant utilisé l'HGH s'accordent pour constater que l'on observe pas d'accélération fâcheuse de l'âge osseux, supérieure à l'accélération de la croissance staturale. (79 - 161 - 202 - 206).

Nous avons étudié dans notre série le rapport entre le gain d'âge statural et le gain d'âge osseux $\left(\frac{\Delta AO}{\Delta AS} \right)$

- dans 4 cas ce rapport est inférieur à 1

- dans 4 cas il est supérieur à 1 ;

maximum dans le cas n° 4 (1,55)

AS + 11 mois

AO + 17 mois

On n'a donc pas constaté d'accélération inquiétante de l'âge osseux mais dans la moitié des cas le gain statural est légèrement inférieur à l'avance de l'âge osseux.

Par rapport à l'âge chronologique l'avance de l'âge osseux est :

- inférieure à l'accroissement d'A.C. 3 fois

- égale : 1 fois

- un peu supérieure : 4 fois

au maximum, dans le cas n° 1 :

AC : + 3 ans

AO : + 4 ans

Il semble dans notre série que, outre l'influence déjà signalée de l'âge réel, l'âge osseux à la date de début du traitement ait une influence sur son efficacité :

- dans les 4 cas où le gain statural la première année est supérieur à 5 cm, l'âge osseux est inférieur à 10 ans.

- alors que parmi les 4 autres sujets il est supérieur à 10 ans dans 3 cas sur 4.

II - TRAITEMENT PAR ANABOLISANTS DE SYNTHÈSE

A défaut d'hormone de croissance humaine (du fait de sa rareté), ou après épuisement de ses effets, on a pu employer les androgènes ou de préférence leurs dérivés, pour stimuler la croissance des nains hypophysaires. On a pu ainsi, dans certains cas, obtenir une reprise de la croissance à une vitesse égale ou presque égale à celle que procure l'H.G.H.

Mais ces substances risquant d'accélérer la maturation osseuse davantage que la croissance, leur utilisation thérapeutique ne peut se faire que sous une surveillance attentive de l'ossification. (12 - 16 - 23 - 32 - 76 - 79 - 86 - 89 - 107 - 124 - 155 - 157 - 183 - 202 - 241 - 242 - 243 - 249).

16 de nos 27 malades ont reçu des anabolisants de synthèse : noréthandrolone (nilevar) (comprimés à 10 mg) à la dose de 0,50 mg/Kg/jour en moyenne.

- Dans 10 cas, strictement 0,50 mg/K/j.
(n° 1, 2, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 18 et 20)

- Dans 4 cas : un peu supérieure 0,60 mg/K/j 3 fois (n° 7, 10, 21)
0,70 mg/K/j dans le cas n° 22

- Dans 2 cas dose double au moins temporairement :
cas n° 17 : 1 mg/Kg/j
cas n° 19 : 1 mg/Kg/j pendant 9 mois
puis 0,50 mg/Kg/j pendant 6 mois.

Le rythme thérapeutique utilisé fut 2 mois de traitement sur trois sauf dans deux cas (N° 4 et 5) où le traitement fut continu.

Dans 7 cas ce traitement a succédé à un traitement par l'HGH
(N° 1, 4, 5, 6, 7, 11 et 20)

Dans un cas (n° 22) le traitement par l'HGH a été fait après le nilevar.

Dans un seul cas (N° 6) il a été associé au noréthandrolone un androgène (stérandryl retard 100 mg, deux fois par mois).

Dans tous les cas où existait un déficit thyroïdienne, un traitement substitutif thyroïdien a été associé.

Aucun autre traitement hormonal n'a été associé.

Dans un cas (n° 22) le traitement par le noréthandrolone a succédé à un traitement inefficace par un anabolisant en expérimentation à cette époque qui avait entraîné une avance nette de l'âge osseux sans gain statural.

L'âge du début du traitement varie entre 2 ans 5/12 et 19 ans 3/12.

La durée du traitement a été :

- 5 à 11 mois dans 6 cas (n° 10, 13, 17, 18, 20 et 22)
- 1 à 2 ans : 6 cas (n° 2, 4, 5, 9, 11 et 19)
- 2 à 3 ans : 3 cas (n° 1, 7 et 21)
- plus de trois ans : 1 cas (n° 6).

Effets du noréthandrolone sur la croissance staturale

1) Etude du gain statural pendant la durée globale du traitement

- Si l'on compare la vitesse de croissance sous noréthandrolone et la vitesse de croissance spontanée :

. elle a été multipliée par 2 et plus dans 7 cas : n° 1, 2, 4, 5, 10, 11 et 21.

dans le cas n° 21 elle a été multipliée par 4,8

. elle a été multipliée par 1,5 à 2 dans 4 cas : n° 9, 13, 18 et 19.

. elle a été multipliée par 1 à 1,5 donc peu modifiée, dans 4 cas : n° 6, 7, 17 et 22

. elle a été diminuée dans le cas n° 20

- La vitesse de croissance annuelle moyenne obtenue a été :

. supérieure ou égale à 7 cm par an dans 3 cas :

n° 11 : 9 cm/an

n° 13 : 7 cm/an

n° 18 : 7,2 cm/an

- . comprise entre 5 et 7 cm dans 9 cas : n° 1, 2, 5, 7, 9, 10, 19, 22 et 21.
- . comprise entre 3 et 5 cm par an dans 3 cas : n° 4, 6 et 17.
- . basse dans le cas n° 20 : 1 cm/an

La différence entre ces deux modes d'expression tient à une vitesse de croissance spontanée assez variable.

- Le rapport entre le gain statural et la durée réelle du traitement, $\frac{\Delta_{AS}}{\Delta_{AC}}$, a été :

- . supérieur à 2 dans un cas n° 11
 - . compris entre 1 et 2 dans 4 cas, n° 2, 18, 19 et 21
- dans ces 6 cas il y a donc eu rattrapage vrai
- . égal à 1 dans 5 cas : n° 5, 9, 10, 13 et 17
 - . compris entre 0,50 et 1 dans 5 cas : n° 1, 4, 6, 7 et 22.
 - . inférieur à 0,50 dans le cas n° 20

Sur le plan strict du gain statural, on peut donc considérer que l'on a eu sur 16 traitements :

- 11 bons résultats
n° 1, 2, 4, 5, 9, 10, 11, 13, 18, 19 et 21
- 4 résultats médiocres
n° 6, 7, 17 et 22
- Un échec total
n° 20

Le début le plus précoce possible du traitement ne paraît pas avoir d'influence sur son efficacité : la moyenne d'âge du début du traitement est plus jeune dans les mauvais résultats que dans les bons.

Un traitement continu (n° 4 et 5) ne semble pas avoir d'avantage d'efficacité que les cures de 2 mois séparées par une interruption d'un mois.

L'association noréthandrolone + stérandryl dans le cas n° 6 a donné un effet assez médiocre sur le plan statural.

2) Etude du gain statural par semestres au cours du traitement.

Le phénomène d'épuisement de l'effet déjà noté pour l'HGH, peut-il survenir au cours des traitements par anabolisants de synthèse ?

P. ROYER (202) constate dans trois cas traités 3 ans, une diminution de l'action à partir du 5^e semestre.

Dans 4 cas (n° 13, 17, 18 et 20) la durée de traitement est inférieure à 10 mois et on ne peut pas juger.

Dans 5 cas : 12 à 18 mois

- . cas n° 4, 11 et 19 : peu de tailles intermédiaires.
- . cas n° 10 (11 mois) : effet constant
- . cas n° 2 (16 mois) : discrète diminution d'activité.

1^{er} semestre : + 3 cm

2^e semestre : + 3,5 cm

4 derniers mois : + 1,5 cm (soit 2,25 cm/semestre)

Dans 7 cas le traitement a duré au moins 18 mois :

- . n° 21 (2 ans 3/12) : mensurations intermédiaires insuffisantes (suivi en Province).

- . effet constant dans un cas :

n° 9 : 1^{er} semestre + 3 cm

2^e semestre + 2 cm

3^e semestre + 3 cm

- . dans 5 cas on constate une diminution progressive de l'efficacité :

n° 1 : 1^{er} semestre : + 3,5 cm

2^e semestre : + 3,5 cm

3^e semestre : + 2 cm

4^e semestre : + 3 cm

9 derniers mois : + 2 cm soit 1,3 cm/semestre

- . n° 5 : 1er semestre = + 3 cm
2e semestre = + 3 cm
3e semestre = + 1,5 cm
- . n° 6 : 1ère année = + 7 cm soit + 3,5 cm / semestre
8 mois suivants : + 2,5 cm soit 1,8 cm / semestre
18 mois suivants : + 1 cm soit + 0,33 cm / semestre.
- . n° 7 : 1er semestre = + 5 cm
2e semestre = + 4 cm
3e semestre = + 2 cm
4e semestre = + 1,5 cm
- . n° 22 : 1er semestre = + 4 cm
2e semestre = + 3 cm
3e semestre = + 2 cm
4e semestre = + 2 cm

Nous avons donc constaté de façon nette, au cours des traitements prolongés, une diminution progressive d'efficacité thérapeutique.

Effets secondaires des anabolisants de synthèse

Le problème majeur posé par l'utilisation des anabolisants de synthèse au cours des retards staturaux est le risque d'accélérer plus la maturation osseuse que la croissance statural, donc d'aboutir à une taille définitive plus faible.

1) Effets du noréthandrolone sur la maturation osseuse

- Le rapport $\frac{\Delta_{AO}}{\Delta_{AS}}$ a été dans notre série :

- . inférieur à 1 dans 3 cas - n° 4, 5 et 10
- . égal à 1 dans 2 cas - n° 9 et 13

Dans 5 cas l'avance de l'âge osseux est donc au plus égale au gain statural.

- . compris entre 1 et 1,30 donc acceptable dans 4 cas - n° 2, 11, 17 et 19
- . supérieur à 1,30 dans 6 cas :
n° 1 : 1,46

n° 7 : 1,44

n° 22 : 1,37

n° 6 : 1,63

n° 20 : 12 (AS + 1 mois ; AO + 1 an)

n° 21 : 2,18 (AS + 2 ans 9/12 ; AO + 6 ans)

Dans ces 5 cas on peut donc parler d'échec du traitement.

Par rapport à l'âge chronologique, l'avance de l'âge osseux est :

- inférieure à la durée du traitement 4 fois - n° 4, 5, 10 et 22)
- égale 3 fois : n° 9, 13 et 17
- un peu supérieure 4 fois - n° 6, 7, 2 et 19
- très supérieure 4 fois - n° 1, 11 20 et surtout 21.

Dans le cas n° 11 le gain d'AO reste cependant très proche du gain d'AS : AC + 1 an

AS + 2 ans 1/12

AO + 2 ans 3/12

Le cas n° 18 ne figure pas dans ces relevés car l'âge osseux en fin de traitement ne nous a pas été communiqué.

Sur le double plan de l'accélération de la vitesse de croissance et d'une maturation osseuse non excessive on peut donc classer nos résultats en :

- Bons résultats : 9 ± 1

n° 2, 4, 5, 9, 10, 11, 13, 17 et 19

quant au n° 18 l'effet statural est bon mais l'AO est inconnu

- Résultats médiocres ou mauvais : 6

n° 6, 7 et 22 : vitesse de croissance peu accélérée et maturation osseuse trop accélérée.

n° 1 : bon effet sur la vitesse de croissance (2,5 à 5 cm/an ; AC + 3 ans ; AS + 3 ans) mais accélération osseuse excessive (AO + 4 ans).

n° 21 : idem avec une avance osseuse encore plus nette (vitesse de croissance 1,3 à 6 cm/an ; AC + 2 ans 3/12 ; AS + 2 ans 9/12 ; AO + 6 ans)

n° 20 : échec total - vitesse de croissance diminuée
AO + 1 ans ; AS + 1 mois ; AC + 6 mois.

A noter que le cas n° 6 qui a reçu du stérandryl en même temps que le noréthandrolone, fait partie des résultats très médiocres.

Dans cette série, le début précoce du traitement ne permet pas forcément de prévoir un bon résultat : 2 des 6 résultats médiocres où nuls ont commencé à prendre du nilevar à 2 ans 5/12 (n° 22) et 7 ans 9/12 (n° 7).

Aucun caractère commun constant ne permet de relier les sujets dont l'âge osseux a subi une avance excessive. Il semble y avoir là un problème de sensibilité individuelle imprévisible, imposant donc une surveillance très étroite de la progression de l'âge osseux dans tous les cas.

2) Apparition de signes de virilisation

Dans 6 cas sur 16 ont été noté de discrets signes de virilisation :

- n° 4, 5 et 6 (ce dernier recevant en outre du stérandryl) : pilosité pubienne modérée et augmentation du volume de la verge ;
- n° 9 : pilosité pubienne isolée ;
- n° 7 et 18 : augmentation de volume de la verge sans pilosité
- dans le cas n° 20, une puberté spontanée avait débuté avant le traitement.

Il n'y a pas de parallélisme absolu entre les signes de virilisation et l'avance excessive de la maturation osseuse :

- parmi les 4 cas (n° 1, 11, 20 et 21) avec avance excessive de l'âge osseux, aucun n'ont conjointement des signes de virilisation ;
- parmi les 4 malades (n° 2, 6, 7 et 19) ayant une avance de l'A.O. un peu excessive, seulement 2 avaient de petits signes de virilisation ;
- parmi les 6 malades ayant présenté des signes cliniques de virilisation, seulement 2 ont eu une avance excessive de l'âge osseux.

Influence de la dose

Comme nous l'avons vu, 6 de nos cas ont reçu une dose journalière supérieure à la dose prévue (0,50 mg/Kg/j).

L'augmentation des doses ne paraît pas avoir accru l'efficacité sur la vitesse de croissance :

- 0,60 mg/Kg/j : 4 cas dont 2 bons résultats (n° 10 et 21)
2 résultats médiocres (n° 7 et 22)
- 0,70 mg/Kg/j : cas n° 21 résultat médiocre ;
- 1 mg/Kg/j : n° 17 résultat médiocre
n° 19 bon résultat.

Cette augmentation des doses n'a pas accru la fréquence des signes cliniques de virilisation : 2 cas sur 7 contre 6 sur 16 pour tout le groupe traité.

Le risque d'avance excessive de l'âge osseux paraît accru par l'augmentation de la dose journalière :

- rapport $\frac{\Delta_{AO}}{\Delta_{AS}}$ supérieur à 1,30 chez 2 des 3 sujets ayant reçu 0,60 mg/Kg/j et chez les trois sujets ayant reçu 0,70 et 1 mg/Kg/j

L'augmentation des doses au dessus de 0,50 mg/Kg/j ne paraît donc avoir que des inconvénients.

Deux de nos malades ont eu un traitement continu (n° 4 et 5). Tous deux font partie des bons résultats tant sur le plan statural que osseux. On ne peut conclure de façon formelle sur un si petit nombre.

III - COMPARAISON DE L'EFFICACITE DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE (HGH) ET DU NORETHANDROLONE UTILISES SUCCESSIVEMENT CHEZ UN MEME SUJET.

8 de nos malades ont reçu successivement les deux traitements :

- 7 : HGH puis norethandrolone. (n° 1,4,5,6,7,11 et 20) ;
- 1 : noréthandrolone puis HGH (n° 22)

1) Comparaison de l'augmentation de la vitesse de croissance obtenue :

• dans 3 cas le résultat fut identique :

- n° 1 et 5 vitesse de croissance multipliée par 2 sous HGH et sous nilevar ;
- n° 20 : échec des deux traitements; vitesse de croissance spontanée : 2 à 4 cm/an, sous HGH : 1,2 cm/an
sous noréthandrolone : x 1 cm/an

• dans 3 cas l'HGH s'est révélée plus efficace que le noréthandrolone :

- n° 6 : sous HGH x 2
sous noréthandrolone x 1,4
- n° 7 : sous HGH x 1,6
sous noréthandrolone x 1,3
- n° 22 : sous noréthandrolone x 1,2
puis sous HGH x 2,4

• dans 2 cas le noréthandrolone fut plus efficace que l'HGH :

- n° 4 : sous HGH x 1,8
sous noréthandrolone x 2
- n° 11 : sous HGH x 1,2
sous noréthandrolone x 2,6

2) Traitements prolongés successifs : épuisement de l'efficacité.

3 de nos sujets (n° 1, 5 et 6) ont subi successivement un traitement prolongé par les 2 drogues :

- cas n° 6 : - efficacité constante de l'HGH pendant 2 ans 3/12 ;
 - diminution progressive de l'efficacité du noréthandrolone, la vitesse de croissance après 2 ans restant cependant supérieure à la vitesse de croissance spontanée.
- cas n° 1 et 5 : phénomène d'épuisement de l'efficacité pour les deux drogues :
 - pour l'HGH chez ces deux malades et pour le noréthandrolone dans le cas n° 1, la vitesse de croissance sous traitement reste cependant toujours supérieure à la vitesse de croissance spontanée ;
- Dans le cas n° 6 au cours de la 3^e année de traitement par le noréthandrolone, la vitesse de croissance est devenue inférieure à la vitesse de croissance spontanée.

On n'observe donc pas de strict parallélisme entre ces deux traitements chez un même sujet en ce qui concerne ce phénomène d'épuisement de l'effet thérapeutique.

3) Comparaison de l'effet sur la maturation osseuse

L'étude du rapport $\frac{\Delta AO}{\Delta AS}$ au cours des deux traitements successifs révèle que :

- dans un cas (n° 1) l'effet sur la maturation osseuse fut à peu près identique pour les deux traitements avec dans les deux cas une maturation osseuse un peu excessive par rapport au gain statural.

- Dans 4 cas on retrouve la notion classique de la supériorité de l'HGH sur les anabolisants en ce qui concerne la maturation osseuse : n° 6, 7, 20 et 22, $\frac{\Delta AO}{\Delta AS}$ nettement moins élevé sous HGH que sous du noréthandrolone. (cf tableau)

- Dans 3 cas, au contraire, le noréthandrolone a entraîné une avance de l'âge osseux moins intense que l'hormone de croissance :

$$\bullet \text{ n}^{\circ} 4 : \frac{\Delta_{AO}}{\Delta_{AS}} = 0,60 \text{ sous noréthandrolone}$$

1,33 sous HGH

• n° 5 : 0,66 sous noréthandrolone

1,20 sous HGH

• n° 11 : 1,08 sous noréthandrolone

1,41 sous HGH

Ni l'âge, ni le type précit de déficit endocrinien ne permet de prévoir lequel des 2 traitements aura la meilleure efficacité.

Le traitement par les anabolisants des nanismes hypophysaires paraît souvent bénéfique. Il nécessite une rigoureuse surveillance de l'âge osseux.

HUBBLE et MAC MILLAN (76), JOB (89), CANLORBE (23), ROYER (202) pensent que la succession des deux traitements permet souvent d'obtenir un effet thérapeutique certain sur le retard statural, donc sur la taille définitive à l'âge adulte.

L'étude de notre série confirme ce fait.

L'utilisation des anabolisants, après épuisement de l'effet ou en cas de pénurie d'hormone de croissance, permet d'obtenir dans un grand nombre de cas une accélération de la vitesse de croissance au moins égale à celle obtenue sous HGH.

L'étude de notre série confirme le fait que le danger de maturation osseuse excessive n'est pas obligatoire. Une rigoureuse surveillance de l'âge osseux permet d'interrompre le traitement quand l'avance de l'âge osseux devient excessive, avant d'avoir compromis le résultat à long terme.

TRAITEMENT I – DEFICITS GLOBAUX

Obs. n°	Traitement (et dose totale HGH)	Posologie	Age de début	Gain (en années)			Vitesse de crois- sance en cm/an		Déficit en %		$\frac{\Delta \text{ A.S.}}{\Delta \text{ A.C.}}$	$\frac{\Delta \text{ A.O.}}{\Delta \text{ A.S.}}$
				A.C.	A.S.	A.O.	Spont.	spus Tt	Avant	Après		
1	HGH (7475 mg)	2,5 mg x 3/sem., puis 5 mg x 3/sem. 1 mois sur trois.	12 5/12	+ 3	+ 3	+ 4	2,5	5,1	- 22	- 17,5	1	1,33
	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour- 2 mois/3	16 2/12	+ 2 9/12	+ 2 4/12	+ 3 5/12	2,5	5	-17,5	-10	0,85	1,46
4	HGH (60 mg)	5 mg x 3/sem.-1 mois/3	16 5/12	+ 14/12	+ 11/12	+ 17/12	1,9	3,4	-11	-10	0,78	1,55
	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour en continu	17 7/12	+ 14/12	+ 10/12	+ 6/12	1,9	3,8	-10	-10	0,71	0,60
5	HGH (615 mg)	5 mg x 3/sem'- 1 mois sur 3	15	+ 2 6/12	+ 2 6/12	+ 3	2 à 3	4,8	-17	-14	1,00	1,20
	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour en continu	19 3/12	+ 18/12	+ 18/12	+ 12/12	2 à 3	5,2	-14	-11	1,00	0,66
6	HGH (557,5 mg)	2,5 puis 5 mg x 3/sem. 1 mois /3	16 6/12	+ 2 3/12	+ 2	+ 6/12	2 à 3	4,5	-21	-18	0,89	0,25
	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour - 2 mois/3	19 3/12	+ 3 3/12	+ 2 3/12	+ 3 2/12	2 à 3	3,4	-18	-16	0,71	1,63
7	HGH (180 mg)	2,5 mg x 3/sem, 2 mois/3	6 5/12	+ 10/12	+ 12/12	+ 11/12	4,3	7	-23	-18	1,20	0,83
	NORETHANDROLONE	0,60 mg/kg/jour, 2 mois/3	7 9/12	+ 2 2/12	+ 1 11/12	+ 2 9/12	4,3	5,8	-18	-15	0,88	1,44
11	HGH (120 mg)	2,5 mg x 3/sem. 2 mois/3	9 7/12	+ 1	+ 1	+ 1 5/12	3 à 4	4,2	-17	-16	1,00	1,41
	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour- 2 mois/3	10 7/12	+ 1	+ 2 1/12	+ 2 3/12	3 à 4	9	-16	-12	2,08	1,08
2	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour- 2 mois/3	14 1/12	+ 16/12	+ 19/12	+ 24/12	2,6	6	-18	-15	1,19	1,27
9	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour- 2 mois/3	8 9/12	+ 1 6/12	+ 1 6/12	+ 1 6/12	2,5 à 4	5,7	-13	-10	1,00	1,00
10	NORETHANDROLONE	0,60 mg/kg/jour- 2 mois/3	8 11/12	+ 11/12	+ 11/12	+ 0	3	6	-18	-16	1,00	0
13	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour- 2 mois/3	11 2/12	+ 6/12	+ 6/12	+ 6/12	3,8	7	-23	-21	1,00	1,00

TRAITEMENT II

	Traitement	Posologie	Age de début	Gains en années			Vitesse de croissance en cm/an		Déficit en %		$\frac{\Delta \text{ A.S.}}{\Delta \text{ A.C.}}$	$\frac{\Delta \text{ A.O.}}{\Delta \text{ A.S.}}$
				A.C.	A.S.	A.O.	Spont.	sous Tt	avant	après		
DEFICITS STH + TSH												
17	NORETHANDROLONE	1 mg/kg/jour- 2 mois/3	13 4/12	+ 9/12	+ 9/12	+ 10/12	3,7 à 4	4,7	-24	-19	1,00	1,11
18	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour- 2 mois/3	11 10/12	+ 5/12	+ 9/12	?	4	7,2	-12	-12	1,82	?
DEFICIT STH + ACTH												
19	NORETHANDROLONE	1 puis 0,50 mg/kg/jour 2 mois/3	13 7/12	+ 1 3/12	+ 1 7/12	1 9/12	2 à 4	5,6	-18	-16	1,26	1,11
DEFICITS STH PURS												
20	HGH (80 mg)	2,5 mg x 3/sem., 2 mois/3	17 7/12	+ 5/12	+ 2/12	+ 0	2 à 4	1,2	-20	-19	0,39	0
20	NORETHANDROLONE	0,50 mg/kg/jour- 2 mois/3	18	+ 6/12	+ 1/12	+ 12/12	2 à 4	1	-19	-19	0,32	12
22	NORETHANDROLONE	0,70 mg/kg/jour- 2 mois/3	2 5/12	+ 2	+ 11/12	+ 1 3/12	4,5	5,5	-24	-24	0,48	1,37
	HGH (70 mg)	2,75 mg x 3/sem., 1 mois/3	4 6/12	+ 5/12	+ 4/12	+ 0	4,5	10,8	-24	-20	0,80	0
21	NORETHANDROLONE	0,60 mg/kg/jour- 2 mois/3	15 2/12	+ 2 3/12	+ 2 9/12	+ 6	1,3	6,2	-26	-21	1,22	2,18

RESULTATS THERAPEUTIQUE GLOBAL :

DEFICIT STATURAL AU DERNIER EXAMEN

1) 8 de nos malades (n° 8, 12, 14, 15, 23, 24, 25 et 26) n'ont pas été traités ni par l'HGH ni par le noréthandrolone, et, soit n'ont pas été revus après l'exploration, soit ont été trop récemment explorés pour avoir un recul suffisant.

2) 3 de nos malades (n° 3, 16, 27) n'ont pas de retard statural.

3) 6 (n° 2, 9, 10, 13, 18 et 19) ont été traités, mais le recul est actuellement trop faible.

4) Dans 5 cas on a un recul suffisant, mais ces sujets n'ont pas atteint l'âge adulte :

n° 7 : . déficit = - 26 % à 5 ans 10/12
 . traitement : HGH puis noréthandrolone
 . 11 ans 1/2 = - 12 % (AO = 11 ans)

n° 17 : . 12 ans 2/12 = 20 %
 . noréthandrolone
 . 16 ans 3/12 = 18 % (AO = 10 ans)

n° 21 : . déficit = 26 % à 15 ans 2/12
 . noréthandrolone
 . 17 ans 5/12 : - 21 % (AO = 12 ans 1/2)

Dans ces 4 cas (et surtout dans les 2 premiers) on a donc obtenu une amélioration nette sur le plan statural sans avance excessive de la maturation osseuse.

n° 22 . 17 mois : - 19 %

. noréthandrolone puis HGH (très court)

. 4 ans 11/12 : - 20 %

Donc efficacité globale nulle ; cependant, si le traitement par le noréthandrolone fut effectivement inefficace, l'HGH s'est montré active mais a malheureusement dû être arrêtée du fait d'une impossibilité d'approvisionnement après seulement 5 mois de traitement.

5) Cinq de nos malades ont reçu un traitement et ont atteint l'âge adulte ou presque (n° 1, 4, 5, 6 et 20)

n° 1 : . 12 ans 5/12 = - 22 %

(fille) . HGH puis noréthandrolone puis éthinyl-oestradiol

. 19 ans 6/12 = - 8 % (148 cm)

n° 4 . 16 ans 5/12 : - 11 %

(garçon) . HGH puis noréthandrolone puis stérandryl

. 21 ans : - 6 % - (161,5 cm)

n° 5 . 15 ans : - 17 %

(garçon) . HGH puis noréthandrolone puis stérandryl

. 20 ans 8/12 : - 11 % (155 cm)

n° 6 . 18 ans : - 26 %

(garçon) . HGH puis noréthandrolone et stérandryl

. 22 ans 8/12 : - 16 % (150,5 cm)

n° 20 . 13 ans 3/12 : - 21 %

(fille) . HGH puis noréthandrolone

. 18 ans 5/12 : - 17 % avec une considérable accélération de la maturation osseuse (AO supérieur à 15 ans).

taille à 18 ans 5/12 = 134 cm

On voit donc que pour les 4 premiers de ces 5 malades, le résultat thérapeutique final est certainement favorable avec une franche amélioration du déficit statural et l'obtention d'une taille définitive "acceptable" :

- 148 cm pour la fille (n° 1)

- 150 1/2, 155 et 161,5 pour les 3 garçons (n° 6, 5 et 4).

Par contre le cas n° 20 représente un échec à la fois du noréthan-
drolone et de l'HGH, alors que l'aspect morphologique et les examens
biologiques confirment nettement l'insuffisance hypophysaire.

CONCLUSIONS

Le présent travail a consisté en l'étude clinique et biologique de vingt sept hypopituitarismes idiopathiques de l'enfant et sur l'étude de l'action sur le retard statural des traitements par l'hormone de croissance humaine et les anabolisants de synthèse. Un certain nombre de conclusions se dégagent de cette étude.

L'hypopituitarisme idiopathique frappe les enfants avec une grande prédominance chez les garçons (24/27) aussi bien en ce qui concerne les insuffisances dissociées que les insuffisances globales.

Les difficultés obstétricales sont très fréquentes dans les antécédents de nos malades, et en particulier la présentation du siège (15/27). De même, un accouchement difficile (travail long, manoeuvres) et une détresse néo-natale nécessitant une réanimation sont souvent retrouvés, essentiellement pour les déficits portant sur plusieurs fonction anté-hypophysaires.

Le signe clinique révélateur de l'hypopituitarisme est presque toujours le retard statural (24/27).

La date d'apparition est le plus souvent incertaine, faute de mensurations suffisamment fréquentes et précoces. La taille et le poids de naissance, quand ils sont connus, sont normaux.

Le retard statural peut être constaté avant un an (2 cas) ; dans d'autres cas, apparition secondaire pouvant être tardive (après 13 ans dans un cas).

Enfin le retard statural peut même manquer ; deux de nos malades entrent dans le cadre des insuffisances somatotropes sans retard statural avec en outre, pour l'un d'eux, un aspect acromégaloïde des extrémités.

Quand il existe, le retard statural est franc, toujours supérieur à 10 %.

Le ralentissement progressif de la vitesse de croissance est un signe fondamental (12 des 16 cas où les mensurations avant tout traitement furent assez nombreuses pour juger).

Contrairement à d'autres auteurs, nous n'avons retrouvé, chez nos malades atteints de nanisme hypophysaire idiopathique aucun accès hypoglycémique spontané, mis à part le cas très particulier d'un enfant présentant un déficit pur en hormone corticotrope avec croissance normale.

L'aspect morphologique caractéristique de nanisme hypophysaire est très inconstant. Il est nettement plus fréquent au cours des hypopituitarismes touchant plusieurs stimulines (16/19) qu'au cours des insuffisances somatotropes pures (3/7). Ailleurs, l'aspect est celui d'un simple retard statural dans lequel seuls certains détails morphologiques seraient évocateurs.

L'âge osseux est toujours compris entre l'âge statural et l'âge chronologique en l'absence de déficit thyroïdienne. Il est inconstamment inférieur à l'âge statural quand existe un tel déficit.

L'exploration biologique de la fonction somatotrope repose sur le dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance au cours d'épreuves de stimulation (épreuves à l'insuline, à l'arginine et éventuellement au glucose).

L'insuffisance somatotrope est certaine quand tous les taux d'hormone de croissance mesurés sont pathologiques (21/27).

Dans les cas où les taux d'hormone de croissance atteints après stimulation sont à la limite inférieure de la normale, on peut envisager un déficit partiel de la fonction somatotrope, s'il existe à la fois un retard statural important et un déficit d'au moins une autre sécrétion ante hypophysaire (3 cas).

Malgré le déficit somatotrope apparaît isolé, il n'est pas possible dans l'état actuel des techniques d'affirmer l'insuffisance somatotrope.

Les résultats des deux épreuves à l'insuline et à l'arginine sont le plus souvent concordants (17/20) ; la réponse à l'arginine est dans quelques cas (7) un peu plus nette.

Le déficit corticotrope se traduit très rarement par des manifestations cliniques :

Les explorations biologiques sont les suivantes :

- dosage des 17 hydroxy-stéroïdes urinaires dont les taux de base sont inconstamment abaissés ;
- et surtout test de VOLHARD, test à la métopirone et mesure de cortisol plasmatique au cours de l'épreuve à l'insuline. Le test à la métopirone paraît plus sensible que la recherche de l'opsiurie.

Le déficit corticotrope est très fréquent (17/27).

Le déficit Thyréotrope se traduit par :

- des signes cliniques discrets et inconstants ;
- des dysgénésies épiphysaires localisées dans quelques cas (4 cas).

Les meilleurs épreuves de dépistage sont le dosage de l'iode hormonal, qui est le plus fidèle, et la fixation d'iode 131 ; le test à la thyroestimuline fait par ailleurs la preuve de l'origine hypophysaire de l'hypothyroïdie ainsi constatée. Les signes biologiques sont beaucoup plus souvent dissociés et douteux que franchement pathologiques.

Le déficit gonadotrope est inconstant, même dans le cas où plusieurs fonctions hypophysaires sont simultanément atteintes. Il est fondamental d'exiger une maturation osseuse suffisante avant d'affirmer le déficit gonadotrope.

Une atteinte post-hypophysaire peut exceptionnellement exister au cours de l'hypopituitarisme idiopathique. Cependant la règle de considérer, à priori, comme évocatrice de tumeur l'association de signes déficitaires ante et post hypophysaires doit rester absolue.

Un fait important ressort de notre étude, c'est la possibilité d'une atteinte secondaire d'une fonction primitivement respectée, dans le cadre d'un hypopituitarisme dissocié.

Le traitement de l'insuffisance hypophysaire vise à corriger les différents déficits hormonaux.

Dans tous les cas où existe un déficit thyroïdique, le traitement substitutif thyroïdien doit être permanent.

Le traitement substitutif surrénalien permanent semble, par contre, contraindre en période de croissance active en raison de son action inhibitrice sur l'hormone de croissance endogène et exogène. L'apport de corticoïdes s'impose cependant en cas d'agression.

L'utilisation des hormones sexuelles doit être réservée à la période pubertaire en se basant toujours sur la maturation osseuse, et non sur l'âge chronologique.

Deux traitements visent à corriger le déficit statural : l'hormone de croissance humaine et les anabolisants de synthèse.

L'extrême rareté de l'hormone de croissance humaine rend très difficile son utilisation.

La posologie utilisée dans notre étude est de 2,5 ou 5 mg, 3 fois par semaine, tantôt un mois, tantôt deux mois sur trois.

Sur huit sujets traités, nous avons obtenu, dans tous les cas sauf un, une accélération de la vitesse de croissance.

Le résultat peut être considéré comme :

- bon ou très bon dans quatre cas ;
- moyen dans trois cas ;
- nul dans un cas.

le résultat est d'autant meilleur que le traitement est mis en oeuvre chez un sujet plus jeune.

Au cours des traitements prolongés plusieurs années, un épuisement progressif de l'efficacité thérapeutique survient.

Avec ce traitement, il est classique de ne pas constater de maturation osseuse plus rapide que l'accroissement de l'âge statural. Ce fait est démenti dans quatre de nos cas. Cette accélération de l'âge osseux n'atteint cependant jamais un degré inquiétant.

La seconde possibilité thérapeutique est l'emploi des anabolisants de synthèse (NORETHANDROLONE dans la présente série).

La posologie souhaitable paraît être 0,50 mg/Kg/jour, 2 mois sur 3. Une posologie journalière supérieure ne donne pas une accélération supérieure de la vitesse de croissance, mais augmente le risque d'avance excessive de l'âge osseux.

Le début précoce du traitement n'a pas paru augmenter son efficacité ; celle-ci s'épuise progressivement au cours des traitements prolongés.

Sur le plan de l'accélération de la vitesse de croissance, nous avons obtenu onze bons résultats, quatre médiocres et un échec.

L'avance de l'âge osseux a été par rapport au gain statural :

- inférieure ou égale dans cinq cas,
- un peu supérieure dans quatre cas,
- excessive dans six cas.

Globalement, nous avons obtenu avec le NORETHANDROLONE :

- dix bons résultats,
- six résultats médiocres ou mauvais.

Des signes discrets de virilisation (pilosité pubienne essentiellement) sont apparus dans six cas, sans parallélisme constant avec l'excès de maturation osseuse.

Parmi les huit malades ayant reçu successivement l'hormone de croissance humaine et le NORETHANDROLONE, la comparaison de l'efficacité des deux traitements ne montre pas à l'évidence la supériorité de l'un sur l'autre.

L'utilisation des anabolisants de synthèse, après épuisement de l'effet ou en cas de pénurie d'hormone de croissance humaine, permet dans un grand nombre de cas, d'obtenir une accélération de la vitesse de croissance au moins égale à celle obtenue sous hormone de croissance humaine, à la condition d'une surveillance attentive de l'âge osseux (tous les six mois au minimum).

A long terme, parmi nos cinq malades parvenus à l'âge adulte, on peut considérer que, dans quatre cas, le déficit statural définitif est relativement modéré, très inférieur en pourcentage au déficit initial : 148 cm pour la fille, 150,5, 155 et 161,5 cm chez les garçons.

Ce résultat est relativement encourageant.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur ROSSIER

Professeur DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MAILLET.

B I B L I O G R A P H I E

1 - AARSKOG D. -

Human growth hormone in dwarfism since birth.
Am. J. Dis. Child. 105, 368, 1963.

2 - AARSKOG D., BLIZZARD R.M., MIGEON C.J. -

Response to methopryone (SU 4.885) and pyrogen test in idiopathic hypopituitary dwarfism.
J. Clin. Endocr. 25, 439, 1965.

3 - ABRAMS R.L., PARKER M.L., BLANCO S., REICHLIN S., DAUGHADAY W.H. -

Hypothalamic regulation of growth hormone secretion.
Endocrinology, 78, 504, 1966.

4 - ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J. DESHAYES P., GELINET M., ROMANI J.D. -

Nanismes, infantilismes et retards pubertaires d'origine neurohypophysaire.
Sem. Hôp. Paris, 32, 3.367, 1956.

5 - BAILEY J.D., BAIN H.W., THOMPSON M.M. GAGLIARDIMO J.J., MARTIN J.M. -

Etiological factors in hypopituitary dwarfism.
Pediat. Res. 1. 300. 1967.

6 - BARKER S.B., HUMPHREY M.J., and SOLEY M.H. -

The clinical determination of protein bound iodine.
J. Clin. Invest. 30. 55. 1951.

7 - BAUER H. G. -

Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease ; survey of 60 cases with autopsies.
J. Clin. Endocrin. 14, 13, 1954.

8 - BERNARD-WEILL E. -

Le contrôle hypothalamique de l'hypophyse antérieure. Faits expérimentaux, faits cliniques.
Sem. Hôp. Paris. Path. Biol. 9, 1.175. 1961.

- 9 - BERTRAND J., OLLAGNON C., SAEZ J.M., FOREST M., ROUX H., CAUTENET B. -
Exploration fonctionnelle hypophyso-surrénale chez l'enfant :
valeur du test à la métopirone comparée à celle de la réponse
des 11-OH-corticostéroïdes plasmatiques au cours de l'hypogly-
cémie insulinique.
Ann. Endocr. (Paris). 24, 881. 1963.
- 10 - BIERICH J.R. -
Effects and side effects of anabolic steroids in children.
Acta Endocr. (Kbh.), suppl. 63. 89. 1961.
- 11 - J.R. BIERICH. -
On genetically determined pituitary dwarfism.
Acta Endocr. 89, (suppl. 45), 27. 1964.
- 12 - BIERICH J.R., BECKER B. -
Treatment of growth disturbances with anabolic steroids.
Acta Endocr., suppl. 101. 45. 1965.
- 13 - BIERICH J.R. -
Atiopathogenese und Klinik des hypophysären Zwergwuchses.
In Wachstumshormon und Wachstumsstörungen. pp. 56-66. Ed. E.
KLEIN. 1965.
- 14 - BLANQUET P., MEYNIEL G., SAVOIE J.C. -
Résines échangeuses d'ions et métabolisme thyroïdien.
Détermination quantitative portant sur le plasma.
C.R. Acad. Sci. Paris, 250. 217. 1960.
- 15 - BLODGETT F.M., BURGIN L., IEZZONI D., GRIBETZ D., TALBOT N.B. -
Effect of prolonged cortisone therapy on the statural growth,
skeletal maturation and metabolic stature of children.
New. Engl. J. Med. 254, 636, 1956.
- 16 - BONGIOVANNI A.M. -
Anabolic drugs to promote growth.
Pediatrics, 27. 519. 1961.
- 17 - BRASEL (S.A.), WRIGHT (J.C.), WILKINS (L.), ELIZZARD (R.M.). -
An evaluation of 75 patients with hypopituitarism begining in
childhood.
Am. J. Med. 38. 484. 1965.
- 18 - BREWER (D.B.). -
Congenital absence of pituitary gland and its consequences.
J. Path. and Bact. 73. 59. 1957.

- 19 - BROWN G.A., STIMMLER L., LINES G.J. -

Growth hormone induced nitrogen retention in children of short stature.
Arch. Dis. Child. 42. 239. 1967.

- 20 - CANLORBE P., SCHOLLER R., BORNICHE P. -

Données pratiques sur l'exploration des glandes endocrines de l'enfant.
Méd. Inf. 65. 33. 1958.

- 21 - CANLORBE P., CHEFNEUX A. -

Le réflexogramme achilléen chez l'enfant.
Sem. Hôpit. Paris. 41. 1.253. 1965.

- 22 - CANLORBE P. -

Hormone de croissance humaine et traitement du nourrisson hypophysaire.
Journées Parisiennes de Pédiatrie. p. 263. 1966,
1 Vol., Flammarion édit, Paris 1966.

- 23 - CANLORBE (P.), JOB (J.C.), BORNICHE (P.) et BADER (J.C.). -

Essai de traitement du nanisme hypophysaire par les anabolisants de synthèse.
Ann. de Péd. 10. 590. 1969.

- 24 - CESARI E., DELLA CASA L., LUFT R., ROOVETTE A. -

Determination of plasma growth hormone in plasma by a double antibody, radioimmunoassay.
Acta Endocr. 23. 638. 1963.

- 25 - CHESTER W.F. -

Thyrotropin deficiency in a child resulting in secondary growth hormone deficiency.
Pediatrics 40. 881. 1967.

- 26 - CLAYTON (B.), TANNER (J.M.), NEWNS (G.H.), WHITEHOUSE (R.H.) RENWICK (A.G.L.). -

Differential diagnosis of children with short stature not associated with metabolic, chromosomal or gross nervous defects.
Arch. Dis. Child. 42. 245. 1967.

- 27 - CLEVELAND W., GREEN O.C., MIGEON C.J. -

A case of proved adrenocorticotropin deficiency.
J. Pediat. 57. 376. 1960.

- 28 - COLIN J., POLONOWSKI C. -

Explorations biologiques en pédiatrie.
Exp. Scient. Fr. Ed., Paris, 1963.

- 29 - CONNELLY (J.F.), BURGER (H.G.), DAVIES (H.E.), WETTENHALL (H.N.B.), KATT (K.J.). -

Short stature in childhood : the diagnosis of defective secretion of growth hormone.

International Symposium on Growth Hormone, Excerpta Medica, Edit. p. 43. Milan 1967.

- 30 - CRAVKOSKY B. -

Essai de classement et d'interprétation de 162 tests à la thyroéstimuline (test de Querido).

Thèse, Paris 1961.

- 31 - CROUGHS W., SCHOPMAN W., TIDDENS. H.A.W.M. -

Plasma growth hormone response to insulin induced hypoglycemia. Helv. Paed. Acta. 23. 464. 1968.

- 32 - DANOVSKI T.S., LEE F.A., COHN R.E., D'AMBROSIA R.D., LIMAYE N.R. -

Oxandrolone therapy of growth. in children.

Amer. J. Dis. Child., 109. 526. 1965.

- 33 - DAUGHADAY (W.H.), PARKER M.L. -

The pituitary in disorders of growth.

Dis. Month., August. 1962.

- 34 - DEBRE R., MARIE J. -

Sur une variété particulière de nanisme avec troubles particuliers du métabolisme de l'eau.

Bull. Ac. Méd., 134. 317. 1947.

- 35 - DEBRE R., LELONG M. -

Pédiatrie.

Ed. Médicales Flammarion, Paris. 1964.

- 36 - DECONINCK B. -

Le dosage de l'hormone de croissance et son application en pédiatrie.

Thèse Médecine Lille 1969.

- 37 - DECOURT J. -

Eléments du diagnostic et indications thérapeutiques dans les insuffisances du développement statural.

Rev. Prat., 11. 2.743. 1961.

- 38 - DECOURT J., de GENNES J.L. -

Traitement des insuffisances anté-hypophysaires.

Rev. Prat. 17, 3.989. 1967.

- 39 - DELIER J.J., PLUNKET D.C., FORSHAM P.H. -

Growth hormone studies in growth retardation. Therapeutic response to administration of androgen.
Calif. Med. 104. 359. 1966.

- 40 - DESBOIS J.C. -

Diagnostic des insuffisances anté-hypophysaires de l'enfant et leurs indications thérapeutiques.
Méd. Inf. octobre 69.

- 41 - DONNADIEU M., SCHIMPF R.M., ALLAIRE Y. et GIRARD F. -

Dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance chez l'enfant (sujets normaux et cas pathologiques).
Path. Biol. 15. 865. 1967.

- 42 - ELSAIR J., GERBEAUX S., DARTOIS A.M., ROYER P. -

Effets de l'hormone de croissance dans le nanisme hypothalamo-hypophysaire.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 9, 287 et 614. 1964.

- 43 - ESCANILLA R.F., HUTCHINGS J.J., DEAMER W.C., LI C.H., FORSHAM P. -

Long term effects of human growth hormone (Li) in pituitary dwarf.
J. Clin. Endocr., 21. 721. 1961.

- 44 - FINCK W. -

Thyrotropin deficiency in a child resulting in a secondary growth hormone deficiency.
Pediatrics, 40. 881. 1967.

- 45 - FORE W. et WYNN J. -

The thyrotropin stimulation test.
Amer. J. Med. 40. 90. 1966.

- 46 - FRANCHIMONT P. -

Le dosage des hormones hypophysaires somatotrope et gonadotrope et son application clinique.
Arscia Ed. Bruxelles et Maloine. Ed., Paris. 1966.

- 47 - FRANCHIMONT P., DECONINCK B. -

Intérêt du dosage de somatotrophine dans les déficits de croissance.
Sem. Hôp. Paris. 45. 3.009. 1969.

- 48 - FRANCOIS (R.), BERTRAND (J.), HUMBERT (G.), RUITON UGLIENGO (A.). -

Le nanisme hypophysaire.
Sem. Hôp. Paris, 36. 2.993. 1960.

- 49 - FRANCOIS R., FREDERICH A., BERTRAND J., GILLY R., MORELON-BACHELOT. -
Action de l'hormone de croissance humaine sur le nanisme
hypophysaire.
Ped. 18. 49. 1963.
- 50 - FRANTZ (A.G.), RAHKIN (M.T.). -
Human growth hormone, clinical measurement, response to hypo-
glycemia and suppression by corticosteroids.
New. Engl. J. Med. 271. 1.375. 1964.
- 51 - FRASIER S.D., SMITH F.G. -
Antibodies to human growth hormone.
Am. J. Dis. Child. 112. 383. 1966.
- 52 - FRASIER J.D. -
The serum growth hormone response to hypoglycemia in dwarfism.
J. Pediat. 71. 625. 1967.
- 53 - FRASIER S.D., COSTIN G., LING S.M., KAPLAN S.A. -
Plasma Growth Hormone Concentration after a Single intramuscular
Injection of Human Growth Hormone.
Pediat. Res. 3 : 557. 1969.
- 54 - FROHMAN L.A., ACETO T., Mc. GILLIVRAY M.H. -
Studies of growth hormone secretion in children : normal, hypopi-
tuitary and constitutionnaly delayed.
J. Clin. Endocr. 27. 1.409. 1967.
- 55 - GANONG W.F., HUME D.H. -
The effect of graded hypophysectomy on thyroid, gonadal and
adrenocortical function in dog.
Endocrinology, 59. 293. 1956.
- 56 - GARMSTROP (I.), KJELLMAN (B.), PALMGREN (B.). -
Diencephalic syndromes of infancy.
J. Ped. 70. 383. 1967.
- 57 - DE GENNES J.L., ROYER P. -
Retards de croissance d'origine hypophysaire.
Congrès des Endocrinologistes de Langue Française, 1961.
Masson. Ed. Paris, 1962.
- 58 - DE GENNES (J.L.) et ROYER (P.). -
Réévaluation, à l'occasion de la révision analytique de 26 cas,
des aspects cliniques et biologiques de nanismes hypophysaires
I Ann. Péd. 15. 240. 1962.
II Ann. Péd. 15. 380. 1962.

59 - DE GENNES. -

Effets physiologiques et utilisation clinique de l'hormone de croissance.

Rev. Prat. 13. 2.179. 1963.

60 - DE GENNES J.L., KARAME E., DE TREGOMAIN B. -

Expérience thérapeutique de sept cas de nanisme hypophysaire traités par l'hormone de croissance humaine.

Ann. Endocr. Paris. 31. 131. 1970.

61 - GERSHBERG H., MARI, S., HULSE M., St.-PAUL H. -

Long term treatment of hypopituitary. and of achondroplastic dwarfism with human growth hormone.

Metabolism. 13. 152. 1964.

62 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., DELSANT G., OUTZEKHOVSKY G., CALI P. -

Exploration de la fonction thyroïdienne dans les panhypopituitarismes, les tumeurs hypophysaires et les hypophysectomisés (à la lumière de 30 cas personnels).

Ann. Endocr. Paris, 25. 699. 1964.

63 - GLICK S.M., ROTH J., YALOW R.S., BERSON S.A. -

Immunoassay of human growth hormone in plasma.

Nature (Lond.), 199, 784. 1963.

64 - GLICK (S.M.), ROTH (J.), LONERGAN (E.T.). -

Survival of endogenous human growth hormone in plasma.

J. Clin. Endocrin. 24. 501. 1964.

65 - GODARD C., DE SOUZA R.C., PILLOUD P. -

Etude d'un trouble du métabolisme hydrique dans un cas de panhypopituitarisme.

Ann. Paediat. (Basel). 205. 355. 1965.

66 - GOLDMAN J.K., CAHILL G.F., THORN G.W. -

Gigantism with hypopituitarism.

Ann. J. Med. 34. 407. 1963.

67 - GOODMAN (H.G.), GRUMBACH (M.M.) KAPLAN (J.L.). -

Growth and growth hormone II A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic pituitary dwarfism.

New. Engl. J. Med. 278. 57. 1968.

68 - GREENSPAN F.S., LI C.H., SIMPSON M.E., EVANS H.M. -

Bio assay of hypophyseal growth hormone : tibia test.

Endocrinology. 45. 455. 1949.

- 69 - GREENWOOD F.C., HUNTER W.M., MARRIAN V.J. -
Growth hormone levels in children and adolescents.
Brit. Med. J. 1. 25. 1964.
- 70 - GREULICH W.W., PYLE S.I. -
Atlas of skeletal development of the hand and wrist.
2nd. ed., Stanford Univ. Press. 1959.
- 71 - HARTOG (M.), GRAAFAR (M.A.), FRASER (R.). -
Effects of corticosteroids on serum growth hormone.
Lancet. 11. 376. 1964.
- 72 - HENKE W.J., DOE R.P. JACOBSON M.E. -
A test of pituitary reserve utilizing intravenous SU 4.885.
J. Clin. Endocr. 10, 1.527. 1960.
- 73 - HENNEMAN P.R., FORBES A.P., MOLDAWER M., DEMPSEY E.F., CARROLL E.L. -
Effects of human growth hormone in man.
J. Clin. Invest, 39, 1.223. 1960.
- 74 - HILLMAN (D.A.), COLLE (M.D. and E.). -
Plasma growth hormone and insulin responses in short children.
Am. J. Dis. Childh., 117, 636, 1969.
- 75 - HOLMES L.B., FRANTZ A.G., RABKIN M.T., SOELDNER J.S., CRAWFORD J.D. -
Normal growth with subnormal growth - hormone levels.
New Engl. J. Med. 279. 559. 1968.
- 76 - HUBBLE D., Mc. MILLAN D.R. -
A study of growth promotion in children.
Arch. Dis. Childh., 37. 518. 1962.
- 77 - HUBBLE D.V. -
Disorders of growth.
Recent Advances in Paediatrics 34^d edu., Ed. D. GRIRDNER,
Churchill, London - 1969.
- 78 - HUBBLE (D.). -
Diagnosis of hypopituitarism in childhood.
Arch. Dis. Childh. 42. 228. 1967.
- 79 - HUBBLE D. -
Endocrine control of growth and skeletal maturation.
In Paediatric Endocrinology ed. by D. HUBBLE, Blackwell.
Scient. Publ., Oxford. p. 1. 1969.

80 - HUNG (W.), MIGEON (C.J.). -

Hypoglycemia in a two years old boy with adreno-corticotropic (A.C.T.H.) deficiency (probably isolated) and adrenal medullary unresponsiveness to insulin - induced hypoglycemia.
J. Clin. Endocr. 28. 146. 1968.

81 - HUNTER W.H., GREENWOOD F.C. -

A radio-immuno-electrophoretic assay for human growth hormone.
Biochem. J. 91. 43. 1964.

82 - HUNTER (W.M.), RIGAL (W.M.). -

The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in children and adolescent.
J. Endocr. 34. 147. 1966.

83 - HUNTER W.M., WOLFSDOFF J., FARQUHAR J.W., RIGAL W.H. -

Screening tests for growth-hormone deficiency in dwarfism.
Lancet. 16. 1.271. 1967.

84 - IKKOS D., LUFT R., GENZELL C.A. -

The effect of human growth hormone in man.
Lancet 1. 720. 1958.

85 - JAYLE M.F., CREPY O., SCHOLLER R. -

In analyse des stéroïdes hormonaux.
Tome II, p. 21. Masson éd., Paris. 1962.

86 - JOB J.C. -

Les insuffisances antéhypophysaires de l'enfant.
Rev. Prat. 17. 3.967. 1967.

87 - JOB (J.C.), SIZONENKO (P.C.), MICHEL (R.) et ROSSIER (A.). -

Variations de l'hormone somatotrope plasmatique au cours de l'hypoglycémie insulinaire chez l'enfant normal et dans les insuffisances staturales.
Arch. Franç. Péd. 24. 891. 1967.

88 - JOB J.C., SIZONENKO P.C., MICHEL R., ROSSIER A. -

Plasma growth hormone during insulin test in normal and dwarfed children.
Intern. Symposium on growth. hormone,
Excerpta Med. Edit., Intern. Congr. Séries n° 142. p. 44. Milan 1967.

89 - JOB J.C., SIZONENKO P.C., ROSSIER A. -

Effets du stanozolol sur les retards de croissance.
Arch. Franç. Péd. 24. 761. 1967.

90 - JOB J.C., SIZONENKO P.C. -

Le diagnostic de l'insuffisance somatotrope hypophysaire.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, p. 177. 1 vol. Flammarion
Edit. Paris 1968.

91 - JOB (J.C.), SIZONENKO (P.C.), CANLORBE (P.), et ROSSIER (A.). -

Hypothyroïdie d'origine hypophysaire chez l'enfant, signification
d'un déficit somatotrope associé au déficit thyroïdote.
Arch. Fr. Pédi., XXVI. 10. 1.121. 1970.

92 - JOB J.C., CANLORBE P. -

Résultats du traitement par l'hormone de croissance humaine
dans 12 cas de nanisme hypophysaire.
Ann. Endocr. Paris, 31 : 89. 1970.

93 - JOB J.C., SIZONENKO P.C., LEMOIGNE Ph., CANLORBE P., ROSSIER A. -

L'insuffisance isolée et sporadique en hormone de croissance.
Sous Presse.

94 - J.C. JOB, P.C. SIZONENKO, M. BALAGE. -

Les épreuves de stimulation de la sécrétion d'hormone de crois-
sance par l'insuline et l'arginine. Interprétation statistique
des résultats.
En préparation 1970.

95 - JOSS E., ROSSI E., ZAHND G., ZUPPINGER K. -

Diagnosi biologica del nanismo ipofisario.
Minerva. Pediat. 18. 1.811. 1966.

96 - JOSSO (N.), ROSSELIN (G.), TCHOBRUTSKY (G.), BALSAN (S.). -

Renseignements apportés par le dosage radio-immunologique de
l'hormone somatotrope plasmaticque à jeun et après administration
d'insuline, d'arginine et de glucose per os dans 14 cas de na-
nisme chez l'enfant. Mise en évidence d'une insuffisance somato-
trope isolée dans deux cas.
Arch. Fr. Pédiat. 26. 507. 1969.

97 - JUCHEMS (R.), HUSSMANN (F.), KLEINFELDER (H.). -

Hypopituitarismus mit progredientem Körperwachstum.
Klin. Wschr. 44. 1.133. 1966.

98 - KAPLAN S.A. -

Growth disorders in Children and Adolescents.
Charles C. Thomas. Springfield. Ill. U.S.A. 1964.

- 99 - KAPLAN S.L., ABRAMS C.A.L., BELL J.J., CONTE F.A., GRUMBACH H.M. -

Serum G.H. response to insuline-induced hypoglycemia in disorders of growth.

J. Pédiat. 67. 956. 1965.

- 100 - KAPLAN S.A. -

Growth hormone.

Am. J. Dis. Child., 110. 232. 1965.

- 101 - KAPLAN (J.C.), ABRAMS (C.A.L.), BELL (J.J.), CONTE (F.A.), GRUMBACH (M.M.). -

I Changes in serum levels of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation.

Growth. and growth hormone.

Pediat. Res. 2. 43. 1968.

- 102 - KNOBIL E., HOTCHKISS J. -

Growth hormone.

Ann. Rev. Physiol. 26. 47. 1964.

- 103 - KNOFF R.F., CONN J.W., RAJANS S.S., FLOYD J.C., GUNTSCH E.H., RULL J.A. -

Plasma growth hormone response to intravenous administration of aminoacids.

J. Clin. Endocrinol. 25, 1.140. 1965.

- 104 - KRIEGER D.T., KOLODNY H., KRIEGER H.P. -

Méthopirone tests in hypothalamic pituitary disease.

J. Clin. Endocr. 24. 1.169. 1964.

- 105 - KULIN H.E., RIFKIND A.B., ROSS G.T., ODELL W.D. -

Total gonadotropin activity in the urine of prepubertal children.

J. Clin. Endocrin. 27. 1.123. 1967.

- 106 - LANDON (J.), GREENWOOD (F.C.), STAMP (T.C.B.), WYNN (V.). -

The plasma sugar, free fatty acids, cortisol and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary adrenal function.

II In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa.

J. Clin. Invest. 45. 437. 1966.

- 107 - LARON Z., GITTER S. -

Anabolic steroids - their clinical use and specific dangers in pediatrics.

Clin. Pediat. 2. 594. 1963.

108 - LARON Z., MANNHEIMER S. -

Measurement of human growth hormone. Description of the method and its clinical application.
Israel J. Med. Sci. 2. 115. 1966.

109 - LARON Z. -

Effects of corticosteroids and combined corticosteroid - anabolic therapy on body height.
In "Somatic Growth of the child." p. 329.
Ed. J.J. Van DERWERTTENBOSCH et A. HAAK.
H.E. Stenfert Kroese. N.V., Leiden 1966.

110 - LARON Z., PERTZELAN A. -

The comparative effect of growth suppression of various corticosteroids.
Excerpta Med. Int. Congress. Ser 111 (2nd. Internat. Congress. Hormonal Steroids). p. 181. 1966.

111 - LARON (Z.), PERTZELAN (A.), MANNHEIMER (S.). -

Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone, new inform error of metabolism ?
Israël J. Med. Sc. 2. 152. 1966.

112 - LARON Z. -

Activity of endogenous growth hormone.
Lancet. 2. 1.094. 1967.

113 - LARON (Z.), PERTZELAN (A.), KARP (M.). -

Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone.
Israel J. Med. Sc. 4. 883. 1968.

114 - LARON Z. -

The hypothalamus and the pituitary gland. In paediatric Endocrinology.
Ed. by D. HUBBLE. Blackwell. Scient. Publ. Oxford p. 35. 1969.

115 - LELONG M., JOSEPH R., CANLORBE P., BORNICHE P. et SCHOLLER R. -

Choix des mesures et représentation graphique de la croissance chez l'enfant.
Sem. Hôp. Paris. 33. 2.724. 1957.

116 - LELONG M., CANLORBE P., BORNICHE P., JOB J.C., SCHOLLER R. -

Le test à la métopirone (SU. 4.885) chez l'enfant.
Sem. Hôpit. Paris. 40. 957. 1964.

117 - LELONG M., JAYLE M.F., JOSEPH R. CANLORBE P., JOB J.C., SCHOLLER R., BORNICHE P., PASCALINI J.R. -

L'épreuve à la métopirone (SU.-4.885) chez l'enfant.
Ann. Paediat. (Basel). 199. 519. 1962.

118 - LEVI E. -

Contribution à la connaissance de la microsomie essentielle
hérédo-familiale.

Nouv. Iconogr. Salpêtr., 21 : 297. 1908.

119 - LI (C.H.), DIXON J.S., LIU W.K. -

Human pituitary growth hormone.

The amino acid sequence of the hormone.

J. Amer. Chem. Soc. 88, 2.050. 1966.

120 - LIDDLE G.W., ESTEP H.L., KENDALL J.W., WILLIAMS W.C., TOWNES A.W. -

Clinical application of a new test of pituitary reserve.

J. Clin. Endocr. 19, 875, 1959.

121 - LOESCHKE A. -

La croissance et l'hormone de croissance. Le diagnostic différentiel et le traitement du retard de croissance harmonieux d'origine hypophysaire.

Cahiers Coll. Méd., 13. 1.093. 1968.

122 - LOHRENTZ (F.N.), FERNANDEZ (R.), DOC (R.P.). -

Isolated thyrotropin deficiency : review and report of three cases.

Ann. Int. Med., 60. 990. 1964.

123 - LUPULESCOU (A.). -

Effets de l'hormone somatotrope et de certaines hormones stéroïdiennes sur le cartilage de conjugaison.

Ann. Endocr. (Paris). 22. 870. 1961.

124 - MARTIN (M.M.), WILKINS (L.). -

Pituitary dwarfism : diagnosis and treatment.

J. Clin. Endocr. 18. 679. 1958.

125 - MARTIN L.G., CLARK J.W., CONNOR T.B. -

The influence of androgens on plasma growth hormone in males with delayed adolescence.

Intern. Symposium on Growth. hormone, Excerpta Med. Edit. Intern. Congr. Séries, n° 142. p. 49 - Milan 1967.

126 - MARTIN M.M. -

Coexisting anterior pituitary and neuro-hypophyse insufficiency.

Arch. Int. Med. 123. 409. 1969.

127 - MASON A.S., TANNER J.M. -

Human growth hormone in the treatment of dwarfism.

Modern Trends in Endocrinology 3ed. séries, p. 1.

Ed. H. GARDINER.

Hill. Butterworth's, London.

- 128 - MELVIN (K.E.W.), WRIGHT (A.D.), HARTOG (M.), ANTCLIFF (A.C.),
COPESTAKE (A.M.), FRASER (T.R.). -

Acute metabolic response to human growth hormone in different
types of dwarfism.

Brit. Med. J. 2. 196. 1967.

- 129 - HERINEE T.J., LILLICRAP D.A., RABINOWITZ D. -

Effect of arginine on serum levels of human growth hormone.

Lancet. October. 2. 668. 1965.

- 130 - MERINEE T.J., RABINOWITZ D., RIGGS L., BURGESS J.A., RIMOIN D.L.,
Mc. KUSICK V.A. -

Plasma growth hormone after arginine infusion. Clinical experien-
ces.

New. Engl. J. Med. 276. 43. 1967.

- 131 - MERINEE T.J., HALL J., RABINOWITZ D., Mc. KUSICK V.A. RIMOIN D.L. -

An unusual variety of endocrine dwarfism : subresponsiveness
to growth hormone in a sexually mature dwarf.

Lancet. 2. 191. 1968.

- 132 - MERINEE T.J., HALL J.D., RIMOIN D.L., Mc. KUSICK V.D. -

A metabolic and hormonal basis for classifying ateliotic dwarfs.

Lancet. 10. 963. 1969.

- 133 - MERINEE T.J., RABINOWITZ D. FINEBERG S.E. -

Arginine - initiated release of human growth hormone. Factors
modifying the response in normal man.

N. Engl. J. Med. 280. 1.434. 1969.

- 134 - MEYNIEL G., BLANQUET P., PLAGNE R., JOURDE H. -

L'étude des composés iodés du sang au cours de l'exploration
fonctionnelle de la thyroïde par les isotopes radio-actifs.

Path. et Biol., 13. 942. 1965.

- 135 - MIGEON (C.J.), KENNY (F.M.), KOWARSKI (A.), SNIPES (C.A.), SPAULDING
(J.J.), FINKELSTEIN (J.W.), BLIZZARD (R.M.). -

The syndrome of congenital unresponsiveness of A.C.T.H.

Report of six cases.

Pediatric Res., 2. 501. 1968.

- 136 - HOE P.J. -

Hypopituitary dwarfism.

The importance of early therapy.

Acta Paed. Scand. 57. 300. 1968.

- 137 - MORNEX R., PEYRIN J.O., BERGER M., FRANCHET-SASSOLAS G. -

Etude des composés iodés sériques dans l'insuffisance thyroïdienne d'origine centrale.
Ann. Endocr. 25. 727. 1964.

- 138 - MORNEX R., CURE M. -

Anatomie et physiopathologie des insuffisances anté-hypophysaires.
Rev. Prat. 17. 3.903. 1967.

- 139 - NADLER H.L., NEUMANN L.L. GERSHBERG H. -

Hyperglycemia, growth retardation and probable isolated growth hormone deficiency in a one year child.
J. Pediat. 63. 977. 1963.

- 140 - NAJJAR (S.), BLIZZARD (R.M.). -

Current concepts regarding human growth hormone.
Ped. Clin. North. Am. 13. 437. 1966.

- 141 - NAJJAR S.S. -

Pituitary dwarfism with elevated serum levels.
Acta Paediat. Scand. 58. 659. 1969.

- 142 - ODELL W.D. -

Isolated deficiencies of anterior pituitary hormones.
J. Amer. Med. Ass., 197. 1.006. 1966.

- 143 - OLSHIN I.J. -

Problems in growth.
Pediat. Clin. N. Amer. 15. 433. 1968.

- 144 - PARKER M.L., MARIZ I.K. DAUGHADAY W.H. -

Resistance to human growth hormone in pituitary dwarfism. Clinical and immunologic studies.
J. Clin. Endocr., 24 : 996. 1964.

- 145 - PARKER (M.L.), HAMMOND (J.H.), DAUGHADAY (W.H.). -

The arginin provocative test : an aid in diagnosis of hyposomatotropism.
J. Clin. Endocr. 27. 1.129. 1967.

- 146 - PARKER M.L., DAUGHADAY W.H. -

Growth retardation : correlation of plasma G.H. responses to insulin and arginine with subsequent metabolic and skeletal responses to G.H. treatment.
Growth hormone - A. PECILE and E.E. MULLER ed.
Excerpta Medica Foundation Publ. Amsterdam - Int Congress Series n° 158. 398. 1968.

147 - PATTON R.G., GARDNER L.I. -

Influence of family environment on growth : syndrome of maternal deprivation.

Pediatrics, 30. 957. 1962.

148 - PECILE A., MULLER E. -

Suppressive action of corticosteroids on the secretion of growth hormone.

J. Endocrin. 36. 401. 1966.

149 - PECILE A., MULLER E. -

Growth hormone.

First international symposium. Milan sept. 1967.

Excerpta Medica Foundation. 1968.

150 - PERKOFF G.T., EIK-NES K., CARNES W.H., TYLER F.H. -

Selective hypopituitarism with deficiency of anterior pituitary basophils : a case report.

J. Clin. Endocr. 20, 1.269. 1960.

151 - PERTZELAN A., ADAM A., LAIZON Z. -

Genetic aspects of pituitary dwarfism due to absence of biological inactivity of growth hormone.

Israël J. Med. Sc. 4. 895. 1968.

152 - PONTE C., GAUDIER B., FRANCHIMONT P., NUYTS J.P., RYCKEWAERT Ph.,
DEBRUXELLES P., DECONINCK B. -

Les retards de croissance par frustration. Etude de six cas.

Soc. Péd. Nord et Est - 7 juin 1969.

Pédiatrie, sous presse 1970.

153 - PONTE C., FRANCHIMONT P., GAUDIER B., NUYTS J.P., RYCKEWAERT P.,
DECONINCK B., BONTÉ C., DEBRUXELLES P. -

Le dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance plasmatique dans les retards staturaux. Résultats enregistrés dans 43 cas après stimulations par l'insuline et par l'arginine.

Confrontation aux autres éléments du diagnostic.

Arch. Franç. Pédiat. 27. 585. 1970.

154 - POWELL G.F., BRASEL J.A., RAITI (S.), BLIZZARD R.M. -

Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism.

I - Clinical evaluation p. 1.271.

II - Endocrinologic evaluation p. 1.279.

New England J. Med. 276. 1967.

155 - PRADER A. -

The influence of anabolic steroids on growth.

Acta Endocr. suppl. 63, 78. 1961.

156 - PRADER A. -

Le traitement du nanisme hypophysaire.
Endocrinologie Progressus Playa de Aro (Hispania) - Diebus,
20 - 23 mai 1961. ed. by Comité Médico Espana Francia.
175. 190. 1961.

157 - PRADER A., ILLIG R. -

Use of anabolic agents in disorders of growth.
International Symposium on Protein Metabolism, p. 383.
Springer - Verlag, Berlin 1962.

158 - PRADER A., SZEKY J., WAGNER H., ILLIG R., TOUBER J.L., MAINGAY D. -

Acquired resistance to human growth hormone caused by specific
antibodies.
Lancet, 2. 378. 1964.

159 - PRADER (A.), ILLIG (R.), SZEKY (J.) WAGNER (H.). -

The effect of human growth hormone in hypopituitary dwarfism.
Arch. Dis. Childh. 39. 535. 1964.

160 - PRADER A. -

Dwarfism, hypopituitarism and growth hormone.
Arch. Dis. Childh. 42. 225. 1967.

161 - PRADER A., ZACHMANN M., POLEY J.R., ILLIG R., SKEZY J. -

Long term treatment with human growth hormone (Raben) in small
doses - Evaluation of 18 hypopituitary patients.
Helv. Paediat. Acta. 22. 423. 1967.

162 - PRADER A., ZACHMANN M., POLEY J.R., ILLIG R. -

The metabolic effect of a small uniform dose of human growth
hormone in hypopituitary dwarf. and in control children.
Acta Endocr. (Kbh.). 57. 115 et 129. 1968.

163 - QUERIDO (A.), STANBURY (J.V.). -

Response of the thyroid gland to thyrotropic hormones as an aid
in differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism.
J. Clin. Endocr. 10. 1.192. 1950.

164 - QUERIDO A. -

Somatic Growth. of the Child. p. 321.
Ed. J.J. VAN DER WERFF TEN BOSCH, HAAK A.
Stenfert Kroese N.V., Leiden, 1966.

165 - RABEN M.S. -

Preparation of growth hormone from pituitaries of man and monkey.
Science, 125. 901. 1957.

166 - RABEN M.S. -

Treatment of a pituitary dwarf. with human growth hormone.
J. Clin. Endocrin., 18. 901. 1958.

167 - RABEN M.S. -

Growth hormone.
New Engl. J. Med. 266, 31 et 82. 1962.

168 - RABEN M.S. -

Effect of human growth hormone on dwarf. children.
Proc. of the Second International Congress of Endocrinology,
London,
Intern. Congr. Séries 83. 989.
Pub. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam - Aug. 1964.

169 - RABEN M.S. -

Growth hormone : anabolic and anticatabolic agent.
Diabètes 14. 374. 1965.

170 - RABINOWITZ D., ZIERLER K.L. -

A metabolic regulating device based on the actions of human
growth hormone and of insulin, singly and together on the
human forearm.
Nature (Lond.) 199. 913. 1963.

171 - RABKIN M.T., FRANTZ A.G. -

Hypopituitarism : a study of growth hormone and other endocrine
functions.
Ann. Intern. Med. 64. 1.197. 1966.

172 - RAITI S., DAVIS W.T., BLIZZARD R.M. -

A comparaison of the effects of insulin hypoglycemia and arginine
infusion on release of human growth hormone.
Lancet. 2. 1.182. 1967.

173 - RAPPAPORT R. -

L'insuffisance thyroéotrope. Exploration fonctionnelle et étude
clinique.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, p. 281. 1 vol., Flammarion,
Edit. 1966.

174 - RAPPAPORT R., COMAR D., RIVIERE R., CACHIN O., ROYER P. -

L'insuffisance thyroéotrope.
Exploration fonctionnelle et étude clinique (à propos de 28
observations d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire).
Arch. Franç. Pédiat., 24. 399. 1967.

175 - RAYNER P.H.W., HUBBLE D.V., BROWN G.A. -

Hereditary isolated growth hormone deficiency.
Intern. Symposium on growth hormone. Excerpta. Med. Edit.
Intern. Congr. Séries n° 142, p. 42. Milan 1967.

176 - REID J.D. -

Congenital absence of the pituitary gland.
J. Pediat. 56. 658. 1960.

177 - RIACH I.C.F. -

The pituitary fossa in childhood with particular reference to hypopituitarism.
Br. J. Radiol. 39. 241. 1966.

178 - RIACH I.C.F. -

The sellar index - a relationship between the area of the sella turcica and the lateral area of the skull.
Br. J. Radiol. 39. 824. 1966.

179 - RICHMOND L., CHAPPEL J., CLEVELAND W.W. -

Response of children to methopirone.
J. of Ped. 64. 381. 1964.

180 - RIEKSTINIECE E., ASLING C.W. -

Thyroxine augmentation of growth hormone induced ~~an~~chondral osteogenesis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 123. 258. 1966.

181 - RIMOIN (D.L.), MERIMEE (J.J.), Mc. KUSICK (V.A.). -

Growth hormone deficiency in man : isolated recessively inherited defect.
Science, 152. 1.635. 1966.

182 - RIMOIN D.L., MERIMEE T.J., RABINOWITZ D., CAVALLI-SFORZA L.L. Mc. KUSICK V.A. -

Genetic aspects of isolated growth hormone deficiency. In Growth Hormone.
A. PECILE et E.E. MULLER éd. Excerpta Medica Publ. Intern. Congr. Séries n° 158. Amsterdam, p. 418. 1968.

183 - ROCHE A.F., TOWNS J.W., WETTENTHALL H.N.B. -

Norethandrolone as growth stimulant.
J. Pediat., 63. 967. 1963.

184 - ROOS (P.), FEEVOLD (H.R.), GENZELL (C.A.). -

Preparation of human growth hormone by gel filtration.
Biochem. Biophys. Acta, 74. 525. 1963.

185 - ROOT A. -

Growth hormone.
Pediatrics, 36. 940. 1965.

186 - ROOT (A.W.), ROSENFELD (R.L.), BONGIOVANNI (A.M.), EBERLEIN (W.R.). -

The plasma growth hormone response to insulin induced hypoglycemia in children with retardation of growth.
Pediatrics, 39. 844. 1967.

187 - ROOT A.W., SAENZ-RODRIGUEZ C., BONGIOVANNI A.M., EBERLEIN W.R. -

The effects of arginine infusion on plasma growth hormone and insuline in children.
J. Pediat. 74. 187. 1969.

188 - ROSENBLOOM A.L. -

Growth hormone replacement therapy.
J.A.M.A. 198. 130. 1966.

189 - ROSENBLOOM (A.L.), SMITH (D.W.). -

Idiopathic anterior hypopituitarism in one of identical twins.
J. Péd. 67. 84. 1969.

190 - ROSENFELD (R.L.), ROOT (A.W.), BONGIOVANNI (A.M.), EBERLEIN (R.W.). -

Idiopathic anterior hypopituitarism in one of monozygous twins.
J. Péd. 70. 114. 1967.

191 - ROSSELIN G., TCHO BROUTSKY G., ASSAN R. -

Dosage de l'insuline, de l'hormone de croissance et du glucagon plasmatique au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie buccale de six heures.
Journées Diabétologie, 1 vol. Flammarion. Ed. p. 273. 1968.

192 - ROSSELIN G., TCHO BROUSKY G., ASSAN R., FREYCHET P. -

Growth hormone level and arginine infusion in health and disease
International Symposium ou Growth Hormone.
Excerpta Medica, Int. Congr. Series n° 142. 45. Milan 1967.

193 - ROTH J., GLICK S.M., YALOW R.S., BERSON S.A. -

Hypoglycemia : a potent stimulus to secretion of growth hormone.
Science. 140. 987. 1963.

194 - ROTH J., GLICK S.M., YALOW R.S., BERSON S.A. -

Antibodies to human growth hormone in human subjects treated with H.G.H.
J. Clin. Invest. 43. 1.056. 1964.

195 - ROTH J., GLICK S.M., YALOW R.S., BERSON S.A. -

The influence of blood glucose on the plasma concentration of growth hormone.
Diabète, 13. 355. 1964.

196 - ROYER P., DE GENNES J.L. -

Rapport sur les nanismes neuro-hypophysaires.
VIe Réunion des Endocrinologistes de langue française.
Masson Ed. Paris. Juin 1961.

197 - ROYER P., DE GENNES J.L. -

Nanismes d'origine neuro-hypophysaire.
Ann. Endocr. 22. 611. 1961.

198 - ROYER P. -

Le traitement du nanisme hypothalamo-hypophysaire par l'hormone de croissance humaine.
Bull. Soc. Val. Péd., 4. 203. 1962.

199 - ROYER P., ELSAIR J., GERBEAUX S. -

Utilisation de l'hormone somatotrope humaine dans le traitement des nanismes hypophysaires.
5e Congrès National Soc. Ital. d'Endocr. Paris, oct. 63.

200 - ROYER (P.). -

Croissance et hormone de croissance hypophysaire.
XXe Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française,
Vol. 2, p. 276. Nancy 1965.
L'Expansion Edit. Paris 1965.

201 - ROYER P., RAPPAPORT R. -

Les ressources thérapeutiques dans les défauts de développement statural.
Rev. du Prat., 19. 2.279. 1969.

202 - ROYER P., RAPPAPORT R., ELSAIR J., CIRIC S., CACHIN O. -

Activités comparées de l'hormone de croissance humaine et des anabolisants de synthèse sur la vitesse de croissance dans le nanisme hypothalamo-hypophysaire.
Ann. Endocr. Paris. 31. 121. 1970.

203 - SARVER M.E., SABEH G., FETTERMAN G.H., WALD N., DANOWSKI T.S. -

Fractional hypopituitarism with gigantism and normal sella turcica
New Engl. J. of Med. 271. 1.286. 1964.

204 - SCHOLLER R., BUSIGNY M., JAYLE M.F. -

Méthode de dosage des 17-21-di-hydroxy 20 cétostéroïdes (17 OH-corticostéroïdes). Fiche technique biologique.
Arch. Soc. Franç. Biol. Méd. (Path. et Biol.) 5. n° 2. 49. 1957.

205 - SECKEL H.P.G. -

Concepts relating the pituitary growth hormone to somatic growth of the normal child.
Am. J. Dis. Child. 99. 349. 1960.

206 - SIEP M., TRYGSTAD O. -

Experience with human growth hormone in pituitary dwarfism.
Acta Paediat. Scand. 55. 287. 1966.

207 - SILVER (H.K.), FINKELSTEIN (M.). -

Deprivation dwarfism.
J. Péd., 70. 317. 1967.

208 - SIZONENKO P.C. -

Contribution à l'étude des nanismes essentiels.
Thèse Méd. Paris 1965.

209 - SIZONENKO (P.C.). -

L'hormone de croissance humaine.
Arch. Fr. Péd. 23. 4. 1966.

210 - SIZONENKO P.C., JOB J.C., MICHEL R. -

Dosage de l'hormone somatotrope humaine plasmatique par la méthode radio-immunologique au 125 Iode.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 13. 406. 1968.

211 - SIZONENKO P.C., JOB J.C., ROSSIER A., MICHEL R. -

Dosage radio-immunologique de l'hormone somatotrope par l'iode 125 - Son application chez l'enfant.
Revue Med. Liège 23, suppl. 1, 57. 1968.

212 - SIZONENKO P.C., JOB J.C. -

Epreuves de stimulation par l'insuline et par l'arginine dans la fonction S.T.H. de l'enfant.
Ann. Endocr. Paris. 31. 92. 1970.

213 - SOYKA (L.F.), ZISKIND (A.), CRAWFORD (J.D.). -

Treatment of short stature in children and adolescents with human pituitary growth hormone.
New Engl. J. Med. 271. 754. 1964.

214 - SOYKA L.F., MOLLIVER M., CRAWFORD J.D. -

Idiopathic hypoglycaemia of infancy treated with human growth hormone.
Lancet 1. 1.015. 1964.

215 - SOYKA L.F., CRAWFORD J.D. -

Antagonisme by Cortisone of the linear growth induced in hypopituitary patients and hypophysectomized rats by human growth hormone.

J. Clin. Endocr. 25. 469. 1965.

216 - SOYKA L.F. -

Discussion.

J. Péd., 67. 958. 1965.

217 - SPENCE A.W., WITTS L.J. -

Substitution therapy in hypopituitarism.

Quart. J. Med., 8, 69. 1939.

218 - STEINER (M.M.), BOGGS (J.D.). -

Absence of pituitary gland, hypothyroidism, hypo-adrenalism and hypogonadism in a 17 years old dwarf.

J. Clin. Endocr., 25. 1.591. 1965.

219 - STIMMLER L., Mc. ARTHUR R.G., BROWN G.A. -

Plasma growth-hormone in children of short stature following an oral glucose load.

Canad. med. ass. J. 97. 1.159. 1967.

220 - STIMMLER (L.), BROWN (G.A.). -

Growth hormone secretion provoked by insuline-induced hypoglycemia in children of short stature.

Arch. Dis. Childh., 42. 232. 1967.

221 - STORMENT A.M., ESCAMILLA R.F., WILLIAMS A.J. -

The use of androgens and thyroid for stimulation of growth in short children.

Ann. Intern. Med., 60. 962. 1964.

222 - STUART-MASSON A., TANNER J.M. -

Human growth hormone in the treatment of dwarfism.

In Modern Trends in Endocrinology Vol. 3, p. 1, Ed. H. GARDINER-HILL. Butterworth, London.

223 - SWOBODA W., ZWEYMULLER E. -

Über den thyreotropen Defekt bei dem sogenannten hypophysären Zwergwuchs.

Helv. paediat. Acta. 15. 533. 1960.

224 - Von SZEKY J., HASSIG A., PRADER A. -

Über antikörper gegen menschliches wachstumshormon vom typus Raben bei patienten mit zwergwuchs.

Helv. Paediat. Acta. 27. 411. 1962.

225 - TANNER J.M. -

Genetics of human growth-hi
"Human Growth" p. 52 Ed. J.M. TANNER. Symposium of the Society
of Human Biology, n° 3.
Pergamen Press. Luc., New-York. 1960.

226 - TANNER J.M. -

Growth at Adolescence.
2nd. edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1962.

227 - TANNER J.M., WHITEHOUSE P.H. -

Growth response of 26 children with short stature given human
growth hormone.
Brit. Med. J. 2. 69. 1967.

228 - TAUTON (G.O.), Mc. DANIEL (H.G.), PITTMAN (J.A.). -

Standardization of T.S.H. testing.
J. Clin. Endocr. 25. 266. 1965.

229 - TCHO BROUTSKY G., ROSSELIN C., ASSAN R., DEROT M. -

Données récentes concernant l'hormone somatotrope et son rôle
biologique chez l'homme.
Presse Méd., 73. 2.607. 1965.

230 - TCHO BROUTSKY G., ROSSELIN G., DEROT M. -

Le test à l'arginine.
Entretiens de Bichat. Médecine. p. 323. 1969.

231 - TCHO BROUTSKY G. -

Sécrétion de l'hormone de croissance et métabolisme énergétique
chez l'homme.
Ann. Endocr. Paris. 31. 111. 1970.

232 - M. THEOLEYRE. -

Purification, propriétés physico-chimiques et structure de
l'hormone de croissance hypophysaire humaine.
Ann. Endocr. Paris, 31. 100. 1970.

233 - TRAFFORD J., LILLICRAP D.A., LESSOF M.H. -

Human growth hormone in pituitary infantilism.
Lancet. 1. 1.128. 1963.

234 - TRYGSTAD O. -

The insulin - glucose tolerance test in pituitary growth retar-
dation.
Arch. Dis. Childh. 40. 508. 1965.

235 - TRYGSTAD O. -

Human growth hormone and hypopituitary growth retardation.
Acta Paed. Scand. 58. 407. 1969.

236 - TUBIANA M., PEREZ R. -

Iode radio-actif et exploration fonctionnelle du corps thyroïde.
Path. et Biol., 11, 1.070. 1963.

237 - UTIGER R.D. -

Radio-immuno assay of human plasma thyrotropin.
J. Clin. Invest. 44, 1.277. 1965.

238 - VAN DER WAL B., WIEGMAN T., JANSSEN J.F., DELVER A., DEWIED D. -

Evaluation of pituitary adrenal function in children.
Acta Endocr. (Kbh.). 48. 81. 1965.

239 - VAN DER WERFF TEN BOSCH J.J. -

Hypophysaire dwerggroei.
Ned. T. Genesk., 106, 1.282. 1962.

240 - VERSCHUER P. Von, CONRADI L. -

Eine Sippe mit rezessiv erblichem. primordialem Zwergwuchs.
Ztsch. Konstlehere 22, 261. 1938.

241 - VISSER H.K.A., DOORNBOOS L., CROUGHS W. -

Evaluation of the effects of hormones and anabolic steroids on height, growth and skeletal maturation : growth velocity plotted against chronological and skeletal age.
Helv. Paediat. Acta. 21. 631. 1966.

242 - WEILL J., BERNFELD J. -

Utilisation des androgènes non virilisants chez l'enfant.
Arch. Fr. Pédiat., 19. 177. 1962.

243 - WESTPHALL (O.). -

Human growth hormone
A methodological and clinical study.
Acta Paed. Scand. supplt. 182. 1968.

244 - C.F. WHITTEN, G.P. MARVIN, J.F. FISCHHOFF. -

Evidence that Growth Failure from maternal deprivation is secondary to undercating.
J. of Am. Med. Ass. 209. 1.675. 1969.

245 - WIDNELL C.C., TATA J.R. -

Addition effect of thyroid hormone, growth hormone and testosterone on deoxyribonucleic acid dependant ribonucleic acid polymerase in rat-liver nuclei.
Biochem. J. 98, 621, 1966.

246 - WILBER J.F., ODELL W.D. -

Hypoglycemia and dwarfism associated with the isolated deficiency of growth hormone.
Metabolism 14. 590. 1965.

247 - WILKINS L. -

The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.
3rd. édition, 1 vol. Charles C. Thomas. Publ., Springfield, 1965.

248 - WOE BER K.A., ARKY R. -

Hypoglycemia as a result of isolated corticotropin deficiency.
Brit. Med. J. 2. 857. 1965.

249 - WRIGHT J.C., BRASEL J.A., ACETO T., FINKELSTEIN J.W., KENNY F.M., SPAULDING J.S., BLIZZARD R.M. -

Studies with human growth hormone.
Am. J. Med. 38. 499. 1965.

250 - YOULTON R., KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M. -

Discrepant serum G.H. responses to provocative stimuli and its relation to G.H. deficiency.
Abstracts of the Society for Pediatric Research. 38 th. Ann. Meet. May. p. 96. 1968.

251 - YOULTON R., KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M. -

Growth and growth hormone. IV Limitations of the growth hormone response to insulin and arginine and of the immuno-reactive insulin response to arginine in the assessment of growth hormone deficiency in children.
Pediatrics. 43. 989. 1969.

252 - ZIMMERMAN T.S., WHITE M.G., DAUGHADAY W.H., GOETZ F.C. -

Hypopituitarism with normal or increased height.
Amer. J. Med., 42. 146. 1967.

